

## Relatório Final de Estágio

### Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

## MEDICINA E CIRURGIA DE ANIMAIS DE COMPANHIA

### IMPORTÂNCIA CLÍNICA DA CITOLOGIA

Ana Luísa da Fonte Oliveira

Orientador:

**Prof. Doutor Augusto José Ferreira de Matos**

Co-orientadores:

**Prof. Doutora Marta Susana Amaro dos Santos** (Laboratório de Histologia e Embriologia ICBAS-UP)

**Dr. André Gomes Pereira** (Centro Hospitalar Veterinário)

**Dr. Alfred Legendre** (John & Ann Tickle Small Animal Teaching Hospital, University of Tennessee)

Porto 2017

## Relatório Final de Estágio

### Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

## **MEDICINA E CIRURGIA DE ANIMAIS DE COMPANHIA**

### **IMPORTÂNCIA CLÍNICA DA CITOLOGIA**

Ana Luísa da Fonte Oliveira

Orientador:

**Prof. Doutor Augusto José Ferreira de Matos**

Co-orientadores:

**Prof. Doutora Marta Susana Amaro dos Santos** (Laboratório de Histologia e Embriologia ICBAS-UP)

**Dr. André Gomes Pereira** (Centro Hospitalar Veterinário)

**Dr. Alfred Legendre** (John & Ann Tickle Small Animal Teaching Hospital, University of Tennessee)

Porto 2017

## Resumo

O presente relatório representa o trabalho desenvolvido ao longo do estágio curricular de 16 semanas na área de Medicina e Cirurgia de Animais de Companhia, no âmbito do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto. Ao longo do estágio curricular foram selecionados cinco casos clínicos onde a citologia é um importante exame complementar para o diagnóstico.

O estágio completo (extracurricular e curricular) foi realizado ao longo de nove meses e decorreu de modo paralelo em dois ambientes diferentes: o laboratório e o hospital veterinário. O primeiro mês decorreu exclusivamente no Laboratório de Histologia e Embriologia ICBAS-UP, tendo sido seguido por cinco meses no Centro Hospitalar Veterinário (CHV), em parceria com o laboratório previamente referido, e por três meses na *University of Tennessee, College of Veterinary Medicine* (UTCVM).

Durante o período curricular no CHV e no laboratório ICBAS-UP (4 semanas) participei no processamento de amostras citológicas como descrição do aspeto macroscópico e coloração de lâminas, observação microscópica de citologias e enquadramento dos casos no seu contexto clínico. No CHV pude realizar e acompanhar consultas das várias áreas de especialidade, participar no plano diagnóstico e terapêutico dos casos clínicos e acompanhar a realização de exames imagiológicos. Integrei o serviço de internamento e de urgência (diurno e noturno) onde pratiquei com frequência a colocação de cateteres, colheita de sangue, algaliação, entubação, contenção dos animais e administração de fármacos. Na rotação de cirurgia, participei em cirurgias de tecidos moles e ortopedia e também fui responsável pela preparação cirúrgica dos animais e posterior monitorização anestésica.

Na UTCVM (12 semanas) integrei os serviços de neurologia, oncologia, cirurgia de tecidos moles, anestesia e medicina interna. De modo geral, faziam parte das minhas competências a realização de consultas de admissão, exame físico geral e dirigido, elaboração de uma lista de problemas e de um plano de abordagem diagnóstica. Fui responsável por tratamentos no internamento, contacto diário com os proprietários, atualização da informação no sistema informático e consultas de alta dos pacientes. Na rotação de cirurgia de tecidos moles tive a oportunidade de melhorar as minhas técnicas cirúrgicas. Na rotação de anestesia fui responsável por elaborar protocolos anestésicos, preparação cirúrgica dos pacientes, monitorização anestésica e acompanhamento da recuperação dos animais. Sempre que possível acompanhei os diagnósticos citológicos dos animais sob a minha responsabilidade e tive o prazer de aprender com o Professor Michael Fry.

Os objetivos propostos para este estágio consistiam em contactar com a prática clínica diária de animais de companhia e adquirir conhecimentos de citologia veterinária aplicáveis neste meio. É com satisfação que confirmo que os objetivos estipulados foram cumpridos.

## **Agradecimentos**

Acima de tudo, dedico o meu trabalho aos meus pais e à minha irmã por terem confiado em mim e apoiado as minhas decisões ao longo destes 6 anos e, ao Luís pelo apoio incondicional.

Ao Professor Augusto Matos pela atenção e disponibilidade ao longo do estágio.

À Professora Marta Santos por ter valorizado o meu gosto pela citologia, por todo o conhecimento e pela ajuda na elaboração da tese. Ao Professor Ricardo Marcos e às técnicas do Laboratório de Histologia e Embriologia ICBAS-UP pela ajuda e atenção.

Ao Dr. André Pereira por me ter dado a oportunidade de estagiar e aprender com uma excelente equipa de profissionais. Aos médicos e enfermeiras do Centro Hospitalar Veterinário pela simpatia, paciência, aprendizagem e por me ensinarem a valorizar, acima de tudo, o bem-estar dos pacientes. Agradeço especialmente ao Dr. Hugo Gregório por desde o início valorizar o meu gosto pela citologia e aos meus colegas internos com quem tive o prazer de partilhar esta experiência.

Ao Dr. Alfred Legendre pela acolhedora receção e por me ter concedido a oportunidade de estagiar no Hospital Veterinário da Universidade do Tennessee e, a toda a equipa deste hospital. Agradeço especialmente ao Dr. Christian Latimer pela amizade e ao Dr. Jason Couto pela partilha de citologias.

Ao Professor Pablo Payo e ao Professor Armando Lemos pela confiança e, à restante equipa do hospital UP-VET.

Aos meus amigos, às seis em especial, por terem tornado tudo muito mais fácil.

Muito Obrigada.

## Abreviaturas

% - percentagem

> - maior

< - menor

≤ - menor ou igual

°C – grau Celsius

® – produto registado

μl - microlitro

μm - micrómetro

**ADN** - ácido desoxirribonucleico

**AgNOR** - *argyrophilic nucleolar organizing regions*

**BID** - de 12 em 12 horas

**CAAF** - citologia aspirativa por agulha fina

**CAC** - cistotomia assistida por cistoscopia

**CHV** - Centro Hospitalar Veterinário

**cm** - centímetros

**CVF** – calicivírus felino

**dI** - decilitro

**EDTA** - ácido etilenodiamino tetra-acético (*ethylenediamine tetraacetic acid*)

**EIA** - *enzyme immunoassay*

**ELISA** - *enzyme-linked immunosorbent assay*

**FAST** - *focused assessment with sonography for trauma*

**FeLV** - vírus da leucemia felina (*feline leukemia virus*)

**FIV** - vírus da imunodeficiência felina (*feline immunodeficiency virus*)

**fl** - fentolitro

**FLAIR** - *fluid attenuation inversion recovery*

**g** - grama

**h** - hora

**hpf** - campo de grande ampliação (*high power field*)

**HVF-1** - herpesvírus vírus felino tipo 1

**IFAT** - *immunofluorescence antibody test*

**IgG** - imunoglobulina G

**IgM** - imunoglobulina M

**ILD** - intervalo livre de doença

**ITU** - infeção do trato urinário

**IV** - via intravenosa

**Kg** - quilograma  
**LBA** - lavagem bronquioalveolar  
**LCR** - líquido cefalorraquidiano  
**LEN** - leucoencefalite necrosante  
**lpf** - campo de baixa ampliação (*low power field*)  
**m<sup>2</sup>** - metro quadrado  
**MCT** - mastocitoma  
**MEG** - meningoencefalomielite granulomatosa  
**MEN** - meningoencefalite necrosante  
**mg** - miligrama  
**ml** - mililitro  
**MOD** - meningoencefalomielite de origem desconhecida  
**mmHg** - milímetro de mercúrio  
**MTD** - membro torácico esquerdo  
**MTE** - membro torácico direito  
**OxCa** - oxalato de cálcio  
**PaO<sub>2</sub>** - pressão arterial de oxigênio  
**PCNA** - *proliferating cell nuclear antigen*  
**PCR** - *polymerase chain reaction*  
**PO** - via oral  
**ppm** - pulsações por minuto  
**QOD** - de 48 em 48 horas  
**RM** - ressonância magnética  
**RMSF** - *rocky mountain spotted fever*  
**rpm** - respirações por minuto  
**SaO<sub>2</sub>** - saturação de oxigênio  
**SC** - via subcutânea  
**SID** - de 24 em 24 horas  
**SNC** - sistema nervoso central  
**spp.** - espécies  
**TC** - tomografia computadorizada  
**TID** - de 8 em 8 horas  
**T1-W** - *T1 weighting*  
**T2-W** - *T2 weighting*  
**UTCVM** - Universidade do Tennessee (*University of Tennessee, College of Veterinary Medicine*)  
**VPM** - volume plaquetário médio

# Índice Geral

<b>Resumo.....</b>	<b>iii</b>
<b>Agradecimentos.....</b>	<b>iv</b>
<b>Abreviaturas.....</b>	<b>v</b>
<b>Índice.....</b>	<b>vii</b>
<b>Caso clínico Nº1: Oncologia clínica – Mastocitoma cutâneo canino.....</b>	<b>1</b>
<b>Caso clínico Nº2: Hematologia – Babesiose canina.....</b>	<b>7</b>
<b>Caso clínico Nº3: Neurologia – Síndrome vestibular central paradoxal.....</b>	<b>13</b>
<b>Caso clínico Nº4: Urologia – Urolitíase por oxalato de cálcio.....</b>	<b>19</b>
<b>Caso clínico Nº5: Pneumologia – Pneumonia bacteriana e fúngica.....</b>	<b>25</b>
<b>Anexos</b>	
Anexos I.....	31
Anexos II.....	33
Anexos III.....	34
Anexos IV.....	37
Anexos V.....	38

**Identificação do animal:** Matias, cão de raça indeterminada, macho castrado com 10 anos e 24,5 Kg. **Motivo da consulta:** Nódulo cutâneo na parede torácica esquerda. **Anamnese e história clínica:** O Matias vivia em Matosinhos, numa casa com acesso ao exterior privado e público e coabitava com outro cão e um gato. Era alimentado com ração seca de média qualidade e comida caseira há vários anos e tinha livre acesso a água. Estava devidamente vacinado (raiva, esgana, parvovirose, hepatite infecciosa canina, leptospirose e parainfluenza) e desparasitado interna e externamente. Cinco anos antes removera-se-lhe cirurgicamente um mastocitoma (MCT) de grau histológico desconhecido na parede torácica esquerda noutro hospital veterinário. Concomitantemente fez orquiectomia. Na semana anterior, o proprietário reparara num nódulo na parede torácica esquerda perto da cicatriz da cirurgia anterior. Ao longo da semana apercebera-se de que o nódulo estava a aumentar progressivamente de tamanho e que às vezes parecia maior do que estava no dia da consulta. Sabendo da possibilidade de recidiva do MCT, dirigiu-se ao CHV. **Exame de estado geral e dirigido:** Estado mental normal e temperamento equilibrado. Grau de desidratação <5%, condição corporal de 8/9, pulso e movimentos respiratórios normais com frequências de 128 ppm e de 28 rpm, respetivamente, e apirético (38,4°C). Identificou-se um nódulo cutâneo na parede torácica esquerda elástico, bem delimitado, não ulcerado, não alopecico, não doloroso, imóvel, com 3,2 cm x 3,8 cm x 1 cm, acompanhado por dois nódulos satélite com as mesmas características e dimensões aproximadas de 0,5 cm x 0,5 cm x 0,2 cm (figura 1). Além disso, apresentava um lipoma na região cervical esquerda com consistência mole, bem delimitado, não ulcerado, não alopecico, não doloroso, móvel e com 2 cm x 4,8 cm (previamente diagnosticado). A inspeção dos olhos revelou opacidade de ambos os cristalinos. Restante exame físico sem alterações. **Lista de problemas:** Nódulo cutâneo na parede torácica esquerda com duas massas satélite, lipoma, opacidade bilateral dos cristalinos e obesidade. **Diagnósticos diferenciais:** neoplasia cutânea (sendo MCT o mais provável), tecido cicatricial, granuloma. **Exames complementares:** 1) Hemograma e bioquímica sanguínea: sem alterações. 2) CAAF da massa cutânea: Amostra hemática com boa celularidade. Observa-se uma população de células redondas, fraca a moderadamente granulares. Os grânulos de cor púrpura estão presentes no citoplasma das células, mas também no fundo da preparação. As células apresentam anisocariose e anisocitose moderadas, núcleos com nucléolos proeminentes e frequente binucleação. Estão ainda presentes eosinófilos e fibroblastos reativos. A imagem citológica é compatível com neoplasia de células redondas, nomeadamente MCT moderadamente diferenciado e de alto grau citológico, provável recidiva de MCT removido previamente. 3) Ecografia abdominal: Sem alterações. Realizou-se citologia hepática e esplénica. 4) Citologia do baço: Imagem citológica aparentemente normal, não sugerindo envolvimento esplénico do MCT. 5) Citologia do fígado: A avaliação citológica é negativa para envolvimento hepático do MCT. 6) Raio-X torácico: sem alterações. **Diagnóstico:** Recorrência



de MCT cutâneo na parede torácica esquerda sem metastização distante. **Tratamento e evolução:** O Matias esteve internado no hospital durante dois dias. No primeiro dia realizou-se cirurgia para remoção do MCT cutâneo e das massas satélite. Imediatamente antes da cirurgia foi medicado com metilprednisolona (1 mg/kg IV), ranitidina (2 mg/kg IV) e cefazolina (22 mg/kg IV). A cirurgia decorreu sem intercorrências. Os nódulos foram removidos com margens de 3 cm envolta da massa principal no plano superficial e no plano profundo foi removida uma porção do músculo grande dorsal. No período pós cirúrgico, fez fluidoterapia com lactato de Ringer (35 ml/h), analgesia com buprenorfina (0.01 mg/kg IV TID) e antibioterapia com cefalexina (30 mg/kg PO BID). Durante o internamento o Matias passeou com regularidade, manteve sempre o apetite e não foram detetadas anomalias na temperatura, pulso e respiração. No fim do segundo dia teve alta, tendo sido receitado cefalexina (30 mg/kg PO BID) durante 8 dias e cloridrato de tramadol (2 mg/kg PO TID) durante 3 dias. Foi marcada consulta de reavaliação dentro de uma semana e consulta para remoção de pontos dentro de duas semanas. **Acompanhamento:** Na consulta de reavaliação, a zona de incisão encontrava-se limpa e não havia sinais de deiscência. Uma vez que se tratava de um MCT de alto grau (tabela 1), foi recomendado realizar quimioterapia adjuvante, que se iniciaria na consulta seguinte. Na semana seguinte, foram removidos os pontos (boa cicatrização) e fez o primeiro ciclo de quimioterapia. O acompanhamento e o protocolo de quimioterapia realizado pelo Matias estão esquematizados na tabela 2. **Prognóstico:** Pelo facto de a massa ter recorrido e de ser um MCT de alto grau, o prognóstico foi inicialmente assumido como reservado.<sup>1</sup> No entanto, não foram encontradas metástases e foi realizada terapia adjuvante com vimblastina e prednisolona após cirurgia com excisão completa da massa. O intervalo livre de doença (ILD) para o primeiro ano após o início do tratamento varia entre 55% e 93% para MCT de grau III e II (segundo *Patnaik*), respetivamente. A taxa de sobrevivência para 3 anos após o início do tratamento varia entre 53% e 100% para MCT de grau III e II, respetivamente.<sup>3</sup> Há uma diferença significativa no prognóstico de ambos os graus sendo que o ILD para um MCT de grau III localizado na pele e/ou com excisão cirúrgica completa é de 784 dias e o tempo médio de sobrevivência é de 1374 dias após início do tratamento.<sup>3</sup> **Discussão:** O MCT é a neoplasia cutânea mais frequente no cão (16 a 21%), a idade média do diagnóstico é de 9 anos e não há predisposição sexual.<sup>1,5,7</sup> Apesar da maioria dos cães afetados não terem raça definida, existem raças que apresentam maior incidência, tais como: Boxer, Boston Terrier, Pug, Labrador e Golden Retrievers, entre outras. Apesar da maior predisposição racial sugerir que há causas genéticas envolvidas na patogénese do MCT, assume-se que a etiologia é desconhecida.<sup>1,7</sup>

A forma de apresentação mais comum é uma massa solitária com localização cutânea dérmica ou subcutânea.<sup>1,7</sup> Uma pequena parte dos MCT pode localizar-se nas superfícies mucosas como a cavidade oral e, mais raramente, surgir na forma disseminada ou sistémica.<sup>1</sup> Em relação aos MCT cutâneos, aproximadamente 50% localizam-se no tronco e região

perineal, 40% localizam-se nos membros e 10% localizam-se no pescoço e cabeça.<sup>7</sup> O aspeto macroscópico não é característico, podendo assumir morfologia variada, semelhante a outras neoplasias ou mesmo lesões inflamatórias, sendo, por isso, conhecido como “o grande imitador”.<sup>4</sup> De modo geral, existem duas formas de MCT cutâneo. A forma bem diferenciada caracteriza-se pela presença de pequenas massas solitárias, alopécicas e de crescimento lento que geralmente permanecem inalteradas durante meses. A forma pouco diferenciada caracteriza-se pela presença de lesões pruríticas de maiores dimensões, geralmente ulceradas, de crescimento rápido e com pequenas massas satélite adjacentes. Os tecidos envolventes podem encontrar-se inflamados e edematosos e pode haver linfadenopatia local ou organomegalia abdominal.<sup>1,7</sup> Além disso, existem sinais clínicos que podem prever a natureza agressiva do MCT como o rápido crescimento, inflamação local, limites pouco definidos, ulceração, nódulos satélite e sinais paraneoplásicos. Quando os MCT são bem delimitados e se mantêm localizados durante meses a anos sem alterações significativas, são geralmente de comportamento biológico benigno.<sup>1</sup> Esta informação permite supor que o MCT do Matias era pouco diferenciado e mais agressivo.

Os sinais clínicos sistémicos estão intimamente associados com a libertação de histamina, heparina e outras aminas vasoativas dos grânulos citoplasmáticos dos mastócitos. A manipulação mecânica da massa resulta ocasionalmente na desgranulação dos mastócitos e consequente eritema e edema dos tecidos envolventes. Este fenómeno é chamado de Sinal de Darier e pode ocorrer de modo espontâneo, fazendo com que a massa aumente e diminua de tamanho.<sup>7</sup> Além disso, localmente estas substâncias também provocam ulceração, cicatrização lenta e coagulação anormal.<sup>1</sup> Os efeitos sistémicos mais comuns são gastrointestinais devido ao aumento da secreção de ácido clorídrico, hipermotilidade e risco de ulceração gástrica. Com menor frequência, a libertação maciça de histamina pode provocar uma reação anafilática aguda.<sup>1</sup> Como o Matias não demonstrava sinais sistémicos paraneoplásicos, assume-se que o MCT apresentava uma menor malignidade tumoral.

A CAAF da massa é o método de diagnóstico preferido na abordagem inicial de MCT cutâneo, uma vez que fornece o diagnóstico correto em aproximadamente 95% dos casos.<sup>5</sup> No exame citológico observam-se mastócitos com quantidade variável de granulações intracitoplasmáticas consoante o grau de diferenciação. Nos tumores bem diferenciados os mastócitos são fortemente granulares e o pleomorfismo é normalmente baixo. À medida que as células vão perdendo diferenciação, aumenta o grau de malignidade da neoplasia, a quantidade de granulações vai diminuindo e o grau de atipia vai aumentando, chegando mesmo a observar-se células de grande dimensão.<sup>4</sup> Após biópsia incisional ou excisional deve ser sempre realizada a análise histopatológica para se obter um grau histológico que permite orientar o tratamento e o prognóstico.<sup>7</sup> O sistema de gradação histológica de *Patnaik et al* (1984) baseia-se na divisão dos MCT em três graus. O grau I é bem diferenciado e o grau III é

pouco diferenciado. O grau II apresenta características intermédias, permitindo que haja subjetividade entre patologistas. Devido à imprevisibilidade do seu comportamento o seu valor clínico é limitado e não permite prever o risco de metastização.<sup>1</sup> Surgiu mais recentemente o sistema de gradação binominal (baixo e alto grau) de *Kiupel et al* (2011) que além de melhorar o nível de concordância entre patologistas também permite obter informação mais assertiva sobre o prognóstico, principalmente associado à mortalidade e ao risco de metástases.<sup>5</sup> O diagnóstico de um MCT de alto grau baseia-se na presença de pelo menos um dos seguintes critérios: pelo menos 7 figuras de mitose em 10 hpf (*high power field*); pelo menos 3 células multinucleadas (com 3 ou mais núcleos) em 10 hpf; pelo menos 3 núcleos bizarros em 10 hpf; cariomegalia (diâmetro nuclear de pelo menos 10% das células neoplásicas varia pelo menos duas vezes na dimensão) e anisocariose. O diagnóstico de um MCT de baixo grau baseia-se na ausência de todos estes critérios. Atualmente, este é o sistema mais utilizado entre patologistas.<sup>1,5</sup> Foi com base no sistema de *Kiupel et al*<sup>6</sup> que recentemente se desenvolveu um sistema de gradação citológica dos MCT cutâneos que é útil na orientação do plano terapêutico e no prognóstico pré-cirúrgico. Segundo este sistema, um MCT é de alto grau citológico se os mastócitos apresentarem pouca granulação ou se a amostra apresentar pelo menos 2 dos 4 seguintes critérios: presença de figuras de mitose, pleomorfismo nuclear, células binucleadas ou multinucleadas e anisocariose.<sup>2</sup> A análise citológica do MCT do Matias foi compatível com alto grau (figura 2).

Apesar de não prever o comportamento de todos os MCT, o grau histológico é o fator de prognóstico disponível mais consistente e assertivo.<sup>7</sup> Segundo *Kiupel et al*, o tempo de sobrevivência de um animal com MCT de alto grau é inferior a 4 meses, por oposição a mais de 2 anos para MCT de baixo grau. No entanto, qualquer conclusão deve ser tirada combinando o grau histológico com o estadiamento clínico e fatores adicionais de prognóstico.<sup>5</sup> Existem vários marcadores de proliferação celular que se relacionam com a sobrevivência, probabilidade de metastização e de recorrência em cães com MCT cutâneo, sendo a proteína Ki67, o índice mitótico, os AgNOR e o PCNA os mais estudados.<sup>1,5,7</sup> No caso do Matias apenas se avaliou o índice mitótico (não foram observadas figuras de mitose). Um alto índice mitótico é indicador de mau prognóstico, ainda que existam MCT biologicamente agressivos (cerca de 30%) que apresentam baixo índice mitótico. O recetor tirosina quinase KIT tem um papel central na sobrevivência, proliferação, diferenciação e migração dos mastócitos.<sup>5</sup> Em 15 a 40% dos MCT há uma desregulação deste recetor que se deve frequentemente a mutações no gene *c-kit*. Esta desregulação está associada a um aumento da proliferação celular e a um pior prognóstico pois há maior risco de metastização, de recorrência local e de proliferação tumoral.<sup>1</sup> No caso do Matias, tendo em conta que se tratava de uma neoplasia recorrente, com alto grau histológico e baixo índice mitótico, teria sido particularmente importante estudar a expressão do recetor tirosina quinase KIT.

Após obtenção do diagnóstico citológico, é importante definir o estágio clínico da neoplasia.<sup>1,7</sup> A taxa de metastização para tumores indiferenciados varia de 55% a 96%, e a maioria dos cães com esta forma de MCT morrem dentro de 1 ano por causa da doença. A maioria dissemina primariamente para os gânglios linfáticos locais e depois para o baço e fígado. É infrequente haver metastização pulmonar. No caso de haver disseminação sistêmica, podem ser observados mastócitos neoplásicos na medula óssea e sangue periférico.<sup>7</sup> Por esta razão, quando o MCT é de alto grau, deve ser realizado um estadiamento completo seguido de tratamento sistêmico. No mínimo, deve-se realizar citologia do gânglio linfático regional e ecografia abdominal.<sup>5</sup> O estadiamento completo inclui análises sanguíneas (hemograma e bioquímica), esfregaço sanguíneo, citologia dos gânglios linfáticos regionais, ecografia abdominal com análise citológica de baço e fígado, radiografias torácicas e citologia de medula óssea. Quando o MCT apresenta sinais de agressividade, como no caso do Matias, a ecografia abdominal é considerada um exame importante e a presença de fatores de prognóstico desfavoráveis é justificação suficiente para se proceder à citologia de fígado e de baço, mesmo que estes se encontrem ecograficamente normais.<sup>1</sup> As radiografias torácicas raramente apresentam metástases pulmonares.<sup>7</sup> Neste caso, seria relevante fazer citologia do gânglio regional. Este exame não se realizou devido à incerteza da zona de drenagem linfática da massa e porque os gânglios linfáticos não eram palpáveis.

O tratamento escolhido é baseado na presença ou ausência de fatores de prognóstico negativos e no estágio clínico da neoplasia. Quando os tumores estão localizados na pele em áreas passíveis de larga excisão, a cirurgia deve ser o tratamento de eleição.<sup>7</sup> O MCT em estudo não apresentava ulceração, eritema ou prurido e era uma massa cutânea com limites bem definidos e acesso cirúrgico facilitado, mas existiam vários fatores que apontavam para um pior prognóstico tais como o rápido crescimento, presença de massas satélite e o facto de ser uma recorrência. Como o grau histológico apenas foi fornecido após a cirurgia, esta teve por base a avaliação citológica que indicava tratar-se de um tumor agressivo. Perante a ausência de sinais sistêmicos e de evidência de metástases, procedeu-se à remoção das massas segundo a bibliografia mais recente: os MCT que apresentam sinais de malignidade na citologia devem ser removidos com uma margem lateral de pelo menos 3 cm e um plano fascial na margem profunda (correspondendo, neste caso, ao músculo grande dorsal).<sup>5</sup> Uma vez que os MCT sofrem desgranulação em resposta à manipulação, o Matias foi medicado com metilprednisolona e ranitidina antes da cirurgia com o objetivo de reduzir a incidência dos efeitos locais e sistêmicos da eventual desgranulação. O relatório histopatológico confirmou que se tratava de um MCT de alto grau, de acordo com a classificação de *Kiupel et al.* Os MCT pouco diferenciados ou metastáticos vão, na maioria das vezes, progredir e causar a morte do animal na ausência de terapia pós cirúrgica. A taxa de sobrevivência de cães com MCT de alto risco após cirurgia sem tratamento sistêmico é 15% aos 7 meses, 6% aos 4 anos e o tempo

médio de sobrevivência é de 13 semanas.<sup>3</sup> Nestes casos deve ser realizada quimioterapia para atrasar ou prevenir a ocorrência de metastases e aumentar o ILD e o tempo de sobrevivência.<sup>1</sup> O tratamento de primeira-linha consiste em vimblastina e prednisolona.<sup>1</sup> A vimblastina (2 mg/m<sup>2</sup> IV) deve ser administrada uma vez por semana durante 4 semanas consecutivas e depois a cada 2 semanas durante mais 4 ciclos. Durante a primeira semana devem ser administrados 2 mg/kg PO SID de prednisolona. Seguidamente a dose deve ser diminuída para 1 mg/kg PO SID durante duas semanas e depois mantém-se a dose mas deve-se reduzir a frequência de administração.<sup>1</sup> Uma vez que a vimblastina pode provocar irritação tecidual perivascular severa, é particularmente importante garantir que o cateter é colocado de modo correto. Além disso, como é um agente mielossupressor, deve ser sempre realizado um hemograma antes de cada administração.<sup>1</sup> Todos estes parâmetros foram avaliados no Matias ao longo dos ciclos de quimioterapia. Alternativamente, surgiram mais recentemente fármacos inibidores de tirosina quinase (toceranib e masitinib) que inibem a sinalização do recetor KIT sendo mais eficazes quando há mutação no gene *c-kit*.<sup>7</sup>

A presença de sinais sistémicos como anorexia, vômitos, melena, eritema e edema, associados com a desgranulação dos mastócitos, têm um prognóstico mais reservado. A ulceração tumoral local, eritema e prurido também se relacionam com um pior prognóstico. Além disso, a realização de terapia adjuvante apropriada na primeira apresentação do MCT do que apenas na recorrência aumenta a probabilidade de o paciente viver mais tempo.<sup>1</sup>

O Matias desenvolveu efeitos adversos na fase inicial do tratamento com vimblastina e prednisolona. Estes efeitos foram moderados (grau 2 segundo VCOG-CTCAE<sup>6</sup>) e não recorreram nas seguintes sessões. De modo geral, o Matias tolerou bem o tratamento e, aproximadamente dois meses e meio após a remoção cirúrgica do MCT, ou seja, no final do tratamento com vimblastina e prednisolona, não houve recorrência na linha de incisão nem aparecimento de novos nódulos compatíveis com MCT.

### Bibliografia:

1. Blackwood L, Murphy S, Buracco P, De Vos JP, Fornel-Thibaud D, Hirschberger J, Argyle DJ (2012) "European consensus document on mast cell tumours in dogs and cats" **Veterinary and comparative oncology**, 10(3), e1-e29.
2. Camus MS, Priest HL, Koehler JW, Driskell EA, Rakich PM, Ilha MR, Krimer PM (2016) "Cytologic criteria for mast cell tumor grading in dogs with evaluation of clinical outcome" **Veterinary pathology**, 53(6), 1117-1123.
3. Thamm DH, Turek MM, Vail DM (2006) "Outcome and prognostic factors following adjuvant prednisone/vinblastine chemotherapy for high-risk canine mast cell tumour: 61 cases." **Journal of Veterinary Medical Science**, 68(6), 581-587.
4. Marcos R, Santos M, Pissarra H, Peleteiro MC (2011) "Pele, seus anexos e tecido subcutâneo" in Peleteiros MC, Marcos R, Santos M, Correia J, Pissarra H, Carvalho T (Eds.) **Atlas de citologia veterinária**, 1ª Ed., Lidel, Portugal, Lisboa, pp.45-100.
5. Sledge DG, Webster J, Kiupel M (2016) "Canine cutaneous mast cell tumors: A combined clinical and pathologic approach to diagnosis, prognosis, and treatment selection" **The Veterinary Journal**, 215, 43-54.
6. VCOG (2011) "Veterinary cooperative oncology group – common terminology criteria for adverse events (VCOG-CTCAE) following chemotherapy or biological antineoplastic therapy in dogs and cats v1.1" **Veterinary and comparative oncology**, 1-30
7. London CA, Thamm DH (2013) "Mast Cell Tumors" in Withrow SJ, Vail DM, Page RL (Eds.) **Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology**, 5ª Ed., Elsevier Health Sciences, pp.335-346.

**Identificação do animal:** Ozzy, cão *Labrador Retriever*, macho inteiro com 5 anos e 43,9 Kg.

**Motivo da consulta:** Consulta de referência no CHV devido a história de prostração, hiporexia,

vômitos e febre de origem desconhecida com início há 3 dias. **Anamnese e história clínica:** O

Ozzy vivia em Paços de Ferreira, no exterior privado de uma casa sem coabitantes animais.

Era alimentado com ração seca de alta qualidade há vários anos e tinha livre acesso a água.

Tinha sido vacinado (raiva, esgana, parvovirose, hepatite infecciosa canina, leptospirose e

parainfluenza) e desparasitado internamente pela última vez 2 anos antes e desparasitado

externamente 4 meses antes com imidaclopride e permetrina (Advantix®). Sem passado

médico ou cirúrgico relevante. Cerca de 3 dias antes da referência os proprietários repararam

que o Ozzy estava mais prostrado e com gradual perda de apetite. Dois dias depois, e em

virtude do desenvolvimento de vômitos (expulsão ativa de comida acompanhada por

contrações abdominais vigorosas), os proprietários recorreram a uma clínica veterinária da

área de residência. No exame físico geral apresentava mucosas ligeiramente pálidas, febre

(40°C) e ligeiro desconforto abdominal. Foram realizadas análises sanguíneas (hemograma e

bioquímica) e radiografias abdominais. Os resultados estavam normais, com exceção do

hemograma que demonstrava leucopenia ( $4,63 \times 10^3/\mu\text{l}$  [ $6-17 \times 10^3/\mu\text{l}$ ]), anemia normocítica

normocrômica (HCT=34,3% [37 - 55%]), trombocitopenia ( $87 \times 10^3/\mu\text{l}$  [200 -  $500 \times 10^3/\mu\text{l}$ ]) e VPM

aumentado (17,3fl [6,7 - 11,1fl]). Iniciou terapia com amoxicilina e ácido clavulânico (8,75 mg/kg

SC SID), metoclopramida (0,2 mg/kg SC TID) e omeprazol (0,5 mg/kg PO SID). Foi referido

para o CHV para hospitalização (controlo da febre) e investigação. **Exame de estado geral:**

Estado mental normal e temperamento equilibrado. Grau de desidratação <5%, condição

corporal de 6/9, pulso e movimentos respiratórios normais com frequências de 88 ppm e de 24

rpm, respetivamente, e febre (39,2°C). As mucosas apresentavam-se ligeiramente pálidas

(figura 1), húmidas e com TRC <2 segundos. Na palpação abdominal não demonstrou dor.

Restante exame físico sem alterações. **Lista de problemas:** Anemia, trombocitopenia,

leucopenia, mucosas pálidas, prostração, hiporexia, vômitos e febre. **Diagnósticos**

**diferenciais:** Anemia hemolítica imuno-mediada, trombocitopenia imuno-mediada, úlcera

gastrointestinal, infeção por *Babesia*, *Ehrlichia* e/ou *Rickettsia*, intoxicação por rodenticidas,

dirofilariose, hemorragia interna, intoxicação aguda por zinco ou cobre, gastroenterite

infecciosa, corpo estranho gastrointestinal, coagulopatia, neoplasia. **Exames**

**complementares:** 1) Ecografia abdominal: sem alterações. 2) Urinálise (colhida por

cistocentese): Densidade >1,050. Tira reativa urinária: proteinúria (+3), bilirrubinúria (+3) e

hemoglobínúria (+3). Exame microscópico do sedimento: eritrócitos 5-10/hpf, cristais de

bilirrubina 5-20/lpf. 3) Esfregaço sanguíneo: Neutropenia sem evidentes alterações

morfológicas. Sem agregados plaquetários visíveis. Densidade plaquetária diminuída.

Presença de macroplaquetas. Não foram observados hemoparasitas. 4) Esfregaço de buffy

coat: Presença de organismos intraeritrocitários compatíveis com grande *Babesia*, neutrófilos

hipersegmentados, macroplaquetas e linfócitos reativos (figura 2). 5) Serologia de hemoparasitas: *Babesia canis* IgG positivo, *Rickettsia conorii* IgG negativo, *Ehrlichia canis* IgG negativo. **Diagnóstico**: Babesiose canina. **Tratamento e evolução**: O Ozzy esteve internado durante três dias. No primeiro dia estava prostrado, com mucosas ligeiramente pálidas e com febre. Comeu pouco no início do dia mas aumentou gradualmente o apetite. Contudo, fez um vômito alimentar no final da tarde. Foi realizada ecografia abdominal, urinálise e análise laboratorial de esfregaço sanguíneo. Manteve a terapia iniciada no dia anterior e foi adicionada doxiciclina (10 mg/kg PO SID). No dia seguinte, a temperatura esteve sempre normal, comeu com apetite e não vomitou. Por esta razão, a metoclopramida foi cancelada mas manteve-se a restante medicação. Repetiu o hemograma que demonstrava trombocitopenia ( $36 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) e aumento do volume plaquetário médio (22,3fl). Tanto o hematócrito como os leucócitos se encontravam dentro dos valores normais (45,5% e  $7,6 \times 10^3/\mu\text{l}$ , respetivamente). Realizou-se o esfregaço de *buffy coat*, assim como testes serológicos de hemoparasitas. No último dia de internamento, o Ozzy apresentava mucosas rosadas e temperatura e apetite normais. Uma vez que foram observados piroplasmas intraeritrocitários de grande *Babesia* spp. fez-se uma única administração de dipropionato de imidocarb (7,5 mg/kg SC) e manteve-se a restante medicação (amoxicilina e ácido clavulânico, omeprazol e doxiciclina). Durante o período de internamento o Ozzy não fez fluidoterapia porque se manteve sempre hidratado, com algum apetite (que aumentou gradualmente) e apenas vomitou uma vez. Manteve-se sempre bem-disposto e passeou com regularidade. Aquando da alta, foi receitado omeprazol (0,5 mg/kg PO SID) durante 5 dias e doxiciclina (10 mg/kg PO SID) durante 7 dias. Foram marcadas duas consultas de controlo dentro de uma e de duas semanas na clínica veterinária habitual. **Acompanhamento**: Uma semana após a alta o Ozzy encontrava-se bem-disposto, bastante ativo, com mucosas rosadas e apirético. Os proprietários referiram que comeu sempre com apetite e não houve vômitos. Na semana seguinte repetiu-se o hemograma que não apresentava alterações. O acompanhamento foi realizado por comunicação telefónica com o médico veterinário habitual. **Prognóstico**: Por norma, os cães infetados por grandes espécies de *Babesia* demonstram uma melhoria dos sinais clínicos entre 1 a 7 dias após o tratamento com fármacos antiparasitários.<sup>1</sup> No caso do Ozzy, tendo em conta o diagnóstico precoce, os sinais clínicos e a resposta favorável ao tratamento, assume-se que o prognóstico é favorável tendo em conta a possibilidade de cura, sobrevivência e qualidade de vida. A maioria dos cães infetados com *B.canis* ou *B.vogeli*, geralmente recuperam totalmente após o tratamento. Contudo, alguns animais podem ficar com infeção subclínica (persistentemente infetados), podendo recorrer quando imunossuprimidos ou após esplenectomia.<sup>6</sup> **Discussão**: A babesiose canina é uma patologia infecciosa com importância em todo o mundo.<sup>5</sup> Os parasitas do género *Babesia* spp. são protozoários intraeritrocitários, principalmente transmitidos por carraças (família Ixodidae) e podem infetar uma grande variedade de animais domésticos e selvagens,

assim como humanos.<sup>6</sup> As espécies têm sido identificadas com base no hospedeiro vertebrado e na dimensão do parasita, sendo a morfologia do protozoário dentro dos eritrócitos o fator que determina a taxonomia.<sup>1,2</sup> A classificação é feita através da avaliação microscópica de esfregaços sanguíneos e divide estes parasitas em duas formas: a pequena (1-3 µm) e a grande (3-7µm) *Babesia* spp., tendo em conta a dimensão dos piroplasmas.<sup>1</sup> Graças às técnicas moleculares avançadas têm sido identificadas novas espécies e é provável que o número de espécies isoladas do sangue de cão e das carraças continue a aumentar.<sup>1</sup> Assume-se que a grande *Babesia* spp. inclui as espécies *B.canis*, *B. rossi* e *B.vogeli* e a pequena, as espécies *B.gibsoni*, *B.conradae* e *B.microti-like*.<sup>6</sup> Contudo, as espécies que afetam cães variam com a região geográfica e estão em constante mudança devido ao movimento de animais infetados e dos vetores e à constante evolução da classificação dos parasitas por técnicas de diagnóstico mais modernas.<sup>1</sup> A babesiose canina provocada por grandes piroplasmas é a mais frequente no nordeste de Portugal e tanto a *B.canis* como a *B.vogeli* foram recentemente identificadas em animais naturalmente infetados nesta área. Contudo, a *B.canis* é o principal agente etiológico da babesiose canina no norte de Portugal.<sup>2</sup>

A *B.canis* é transmitida sobretudo pela carraça *Dermacentor reticulatus*. Esta carraça tem um alcance geográfico que abrange toda a Europa, com preferência por ambientes húmidos e frios. As carraças adultas estão mais ativas durante os meses de inverno, principalmente de Outubro a Março (se a temperatura não for demasiado baixa) aumentando a incidência de infestação por esta espécie durante esta altura do ano.<sup>2,6</sup> Há uma maior prevalência de infeção por *B.canis* em animais que habitam áreas rurais ou suburbanas adjacentes a campos e prados, que providenciam um habitat favorável a *D.reticulatus*.<sup>1</sup> A *B.canis* provoca sintomatologia moderada a severa, afeta primordialmente cães jovens e adultos, surge de forma aguda e o prognóstico é variável (bom a mau).<sup>6</sup> A *B.vogeli* é transmitida pela carraça *Rhipicephalus sanguineus*, abundante na área Mediterrânea e habitando climas mais temperados, quentes e húmidos.<sup>1,6</sup> Os animais infetados por *B.vogeli* apresentam um prognóstico favorável, o quadro clínico é leve a moderado e surge de forma aguda ou crónica em cachorros ou cães adultos imunossuprimidos.<sup>6</sup> A *B.rossi* é transmitida pela carraça *Haemaphysalis elliptica*, sobretudo durante os meses de verão. Uma vez que o quadro clínico é severo e apenas há casos descritos em África, é muito improvável que fosse o agente responsável neste caso. Uma vez que o Ozzy era um cão adulto e saudável que habitava o norte de Portugal (unicamente no exterior da habitação), que foi infetado por *Babesia* spp. em Fevereiro e desenvolveu um quadro clínico moderado que necessitou de hospitalização para controlo dos sinais clínicos, podemos concluir que a espécie responsável mais provável terá sido *B.canis*.

Apesar de as carraças serem a principal via de transmissão de babesiose, também pode ser transmitida por transfusão sanguínea, por via congénita transplacentária e por



contacto direto entre indivíduos através de feridas (luta de cães), saliva ou ingestão de sangue, sendo *B.gibsoni* a principal espécie transmitida por estas vias.<sup>1,5,6</sup> Apesar de não terem sido encontradas carraças aquando do exame físico do Ozzy, assume-se que esta é a via de transmissão mais provável, tendo em conta a anamnese e história clínica.

As manifestações clínicas em cães variam entre infeção subclínica a severa ou mesmo fatal.<sup>2</sup> A elevada variedade de sinais clínicos depende, em grande parte, da espécie que provoca a infeção e de outros fatores tais como a idade, estado imunitário do animal e presença de outra patologia ou infeção concomitante.<sup>2,6</sup> Contudo, os principais sinais que devem alertar para a presença de babesiose são febre, trombocitopenia, anemia hemolítica e esplenomegalia. A febre geralmente oscila em amplitude e pode estar ausente na apresentação inicial. Os animais também podem ter sinais menos específicos como letargia, anorexia, fraqueza, fraca condição geral, mucosas pálidas, icterícia, linfadenomegalia e hemoglobinúria ou bilirrubinúria.<sup>1,6</sup> Existem animais portadores com infeção crónica que apenas demonstram sinais clínicos quando surge alguma alteração do sistema imunitário por tratamento imunossupressor ou após esplenectomia.<sup>6</sup> No caso do Ozzy, teria sido particularmente importante realizar hemograma com índice de reticulócitos para se poder afirmar se se tratava de anemia regenerativa (como anemia hemolítica) ou não regenerativa.

A apresentação clínica da babesiose foi recentemente dividida em forma complicada ou severa e não complicada. Os animais com a forma não complicada apresentam sinais de hemólise incluindo febre, anorexia, depressão, mucosas pálidas e esplenomegalia.<sup>1</sup> Os sinais clínicos manifestados pelo Ozzy enquadravam-se nesta forma. A babesiose complicada é principalmente caracterizada por insuficiência renal aguda, disfunção neurológica central, coagulopatia, icterícia e hepatopatia, anemia hemolítica imunomediada, edema pulmonar, hemoconcentração e choque. No entanto, esta terminologia pode ser confusa e é importante realçar que uma babesiose não complicada pode pôr em risco a vida do animal.<sup>1</sup>

As anomalias laboratoriais mais frequentes em animais infetados por *B.canis* são anemia hemolítica e trombocitopenia.<sup>3</sup> Assume-se que a *Babesia* spp. desencadeia um mecanismo de destruição citotóxica de eritrócitos circulantes mediada por anticorpos e que a anemia depende mais desta resposta imunitária do hospedeiro do que da destruição direta de eritrócitos pelos piroplasmas. A causa da trombocitopenia ainda não está bem definida mas acredita-se que existem múltiplos mecanismos, sendo o sequestro de plaquetas no baço, a destruição imunomediada de plaquetas e o desenvolvimento de coagulação intravascular disseminada as causas mais prováveis.<sup>5</sup> O número de plaquetas geralmente varia entre 20 a 90 x10<sup>9</sup>/l e a presença de petéquias ou equimoses é incomum.<sup>4,6</sup> A urina de animais com infeção aguda é tipicamente de cor castanha a laranja escuro (figura 3) devido à hemoglobinúria e bilirrubinúria e o soro pode estar hemolisado e/ou ictérico.<sup>4</sup>

Existem três métodos disponíveis para o diagnóstico de babesiose: identificação microscópica, testes serológicos e métodos moleculares.<sup>1</sup> A avaliação microscópica é o método de diagnóstico mais fácil e acessível. Apesar de ser altamente específico para a identificação de organismos de *Babesia* spp., apresenta um limite de deteção de parasitas bastante baixo (parasitémia de 0,5%) e uma sensibilidade inferior aos métodos moleculares.<sup>6</sup> Muitas espécies são indistinguíveis por observação microscópica, fazendo com que a identificação da espécie seja praticamente impossível.<sup>1</sup> No entanto, é possível distinguir as duas formas de *Babesia* spp. (grande e pequena) e, em combinação com a história e os sinais clínicos, exame físico, altura do ano e localização geográfica, é possível deduzir a espécie mais provável.<sup>1,6</sup> A observação de grandes *Babesia* spp. é facilitada se o sangue for colhido de capilares periféricos (orelhas ou unhas) pois os eritrócitos apresentam maior rigidez e demoram mais tempo a circular nos capilares.<sup>1,4,6</sup> Outra alternativa é procurar eritrócitos na camada imediatamente adjacente ao *buffy coat* em tubo de hematócrito, pois estes são menos densos que os eritrócitos normais.<sup>4</sup> A observação microscópica de esfregaços de sangue deve ser sempre o primeiro método a ser realizado pois, quando positivo, permite o diagnóstico definitivo. Se o resultado for negativo ou se for necessário identificar a espécie deve-se realizar PCR a partir de amostras de sangue ou de baço.<sup>1,4,6</sup> Devido à dificuldade em detetar parasitas por microscopia, o imunodiagnóstico por IFAT ou ELISA é útil na determinação e quantificação de títulos de anticorpos.<sup>1,6</sup> Se o animal viver numa região geográfica onde é comum haver infeção por mais do que uma espécie de *Babesia*, devem ser obtidos títulos de anticorpos contra as várias espécies prováveis.<sup>1</sup> Contudo, é necessário ter em atenção a significativa reatividade cruzada que ocorre entre diferentes espécies, sendo elas de pequenas ou grandes dimensões. Um resultado positivo pode indicar exposição a *Babesia* spp. mas não permite distinguir se é atual ou se o animal foi exposto no passado, nem permite identificar a espécie com certeza. Por outro lado, é possível que um animal seja seronegativo e esteja infetado. Por estas razões, os testes serológicos são pouco utilizados na prática clínica, ao contrário do PCR.<sup>6</sup> No caso em estudo, a observação de piroplasmas intraeritrocitários de grande *Babesia* spp. foi suficiente para fazer o diagnóstico de babesiose. No entanto, dada a baixa sensibilidade deste método e dado que não foram observados hemoparasitas na avaliação microscópica inicial do esfregaço de sangue, optou-se por realizar testes serológicos simultaneamente para confirmar a presença de exposição a *B.canis* (caso o resultado da análise do *buffy coat* fosse negativa) e descartar a presença de co-infeção por outros parasitas (*Rickettsia* e *Ehrlichia*). Outra alternativa seria recorrer à análise por PCR pois este é o meio de diagnóstico mais sensível e específico. A presença de ADN do parasita em esfregaços de sangue não só indica que há uma infeção ativa, como também permite identificar a espécie em causa.<sup>1,6</sup> Neste caso o PCR não foi realizado por ser um teste mais demorado e dispendioso.

O tratamento de eleição para eliminar as grandes espécies de *Babesia* é dipropionato de imidicarb. O protocolo recomendado é duas administrações com intervalo de 14 dias, na dose de 5 a 6,6 mg/kg, IM ou SC.<sup>1</sup> Alguns autores sugerem a administração de uma única dose 7,5 mg/kg.<sup>1,6</sup> Os efeitos adversos mais comuns são dor no local da administração e sinais colinérgicos (anorexia, hipersalivação, epífora, dor abdominal, vômitos e diarreia) que frequentemente desaparecem em pouco tempo. Perante uma sobredosagem, o animal pode apresentar sinais de nefrotoxicidade. Os antibióticos como doxiciclina diminuem a severidade dos sinais clínicos e reduzem a morbidade e mortalidade em infeções por *B.canis* e *B.gibsoni*, mas a sua administração isolada não é eficaz no tratamento de babesiose. A dose mais frequentemente usada é de 10 mg/kg/dia, PO.<sup>6</sup> Quando a apresentação clínica é moderada a severa pode ser necessário tratamento de suporte a pacientes hospitalizados, e a terapia aplicada depende da sintomatologia e da espécie responsável pela infeção.<sup>6</sup>

O prognóstico depende da espécie, sendo mais provável que a resposta clínica seja melhor e mais rápida (24-48h) em infeções por grandes espécies do que por pequenas espécies de *Babesia*.<sup>6</sup> Assume-se que a grande *Babesia* spp. menos patogénica em cães adultos é *B.vogeli* e a espécie mais virulenta é *B.rossi*.<sup>1</sup> Apesar de os cães infetados com *B.canis* geralmente recuperarem totalmente após o tratamento, o prognóstico é influenciado por vários fatores e os mecanismos de fisiopatologia primária da infeção ainda são pouco conhecidos.<sup>3</sup> O prognóstico pode não estar diretamente relacionado com as manifestações clínicas ou com o nível de parasitémia, que geralmente é sempre <1%.<sup>3,4</sup> Em infeções por *B.canis*, um prognóstico mau e uma maior taxa de mortalidade estão associados com anemia moderada, trombocitopenia severa, leucopenia leve a moderada, hiperlactacidemia, hipertrigliceridemia, hiperfosfatemia e hipoproteïnemia.<sup>3</sup> A presença de co-infeção apresenta uma importância clínica relevante pois não só dificulta o diagnóstico como também exacerba os sinais clínicos, reduz a eficácia do tratamento e pode piorar o prognóstico.<sup>6</sup> No norte de Portugal, o agente co-infetante mais prevalente é *Leishmania infantum* mas também é frequente haver infeção concomitante por *Ehrlichia canis* e *Hepatozoon canis*.<sup>2</sup>

### Bibliografia:

1. Birkenheuer AJ (2013) "Babesiosis" in Greene CE (Ed.) **Infectious diseases of the dog and cat**, 4º Ed. Elsevier Health Sciences, 771-784
2. Cardoso L, Yisaschar-Mekuzas Y, Rodrigues FT, Costa Á, Machado J, Diz-Lopes D, Baneth G (2010) "Canine babesiosis in northern Portugal and molecular characterization of vector-borne co-infections." **Parasites & vectors** 3(1), 27.
3. Eichenberger M, Riond B, Willi B, Hofmann-Lehmann R, Deplazes P (2016) "Prognostic markers in acute Babesia canis infections." **Journal of Veterinary Internal Medicine** 30(1), 174-182.
4. Irwin P (2016) "Babesiosis and Cytauxzoonosis" in Day MJ (Ed.) **Arthropod-borne Infectious Diseases of the Dog and Cat**, 2º Ed. CRC Press, 77-90.
5. Reddy BS, Sivajothi S, Reddy LV, Raju KS (2016) "Clinical and laboratory findings of Babesia." **Journal of Parasitic Diseases** 40(2), 268-272.
6. Solano-Gallego L, Sainz Á, Roura X, Estrada-Peña A, Miró G (2016) "A review of canine babesiosis: the European perspective." **Parasites & vectors** 9(1), 336.

**Identificação do animal:** Scooter, cão Buldogue Francês, macho inteiro de 3 anos com 10,6 Kg. **Motivo da consulta:** Consulta de referência no UTCVM para avaliar a anormal inclinação de cabeça (*head tilt*) para o lado direito e ataxia. **Anamnese e história clínica:** O Scooter vivia num apartamento em Knoxville, Tennessee, com acesso limitado ao exterior público e coabitava com outro cão. Era alimentado exclusivamente com ração seca de qualidade *premium* e tinha livre acesso a água. Estava devidamente desparasitado interna e externamente e vacinado (raiva, esgana, hepatite infecciosa canina, parainfluenza e parvovirose). Tinha um passado médico de alergia alimentar mas estava controlado com uma dieta hipoalergénica. Nunca viajou para outro local além de Knoxville. Desde há 4 dias, tinha vindo a apresentar *head tilt* para o lado direito, desequilíbrio, incoordenação de marcha progressiva (que o fazia cambalear e cair para o lado direito) e prostração. Após cair apresentava muita dificuldade em colocar-se em estação. Dois dias após o início dos sinais clínicos, os proprietários recorreram ao veterinário habitual. O exame físico e neurológico não evidenciou outras alterações além de *head tilt* e ataxia. Foram realizadas citologias auriculares bilaterais, que não apresentavam sinais de inflamação e/ou infeção, e radiografias torácicas e abdominais (sem alterações). A consulta de referência no serviço de neurologia do UTCVM realizou-se dois dias depois. **Exame de estado geral:** Estado mental normal e temperamento nervoso. O grau de desidratação era <5%, a condição corporal era de 5/9 (ideal), o pulso e os movimentos respiratórios estavam normais com frequências de 96 ppm e de 30 rpm, mas apresentava estridor respiratório. O Scooter estava apirético (38.6°C). Todos os restantes parâmetros do exame físico foram considerados normais com exceção da marcha e postura, sendo notória ataxia vestibular e *head tilt*. **Exame neurológico:** 1) Estado mental alerta. 2) Atitude/Postura: *head tilt* para o lado direito e aumento da base de sustentação em estação. 3) Marcha: ataxia vestibular, com desequilíbrio para o lado direito. 4) Reações posturais normais. 5) Pares cranianos: nistagmo posicional horizontal. 6) Reflexos espinhais normais. 7) Palpação superficial e profunda/tónus muscular normal. 8) Sensibilidade superficial e profunda normal. **Localização da lesão:** Sistema vestibular periférico (porção vestibular do nervo vestibulococlear, ouvido interno) ou central (tronco encefálico, cerebelo). **Lista de problemas:** *Head tilt*, ataxia vestibular, nistagmo patológico, prostração e estridor respiratório. **Diagnósticos diferenciais:** Otite média/interna, meningoencefalomielite de origem desconhecida (MOD) que inclui meningoencefalomielite granulomatosa (MEG), meningoencefalite necrosante (MEN) e leucoencefalite necrosante (LEN), vírus (Esgana), bactérias (*Rocky Mountain spotted fever* [RMSF], *Ehrlichia canis*), fungos (*Cryptococcus neoformans*, *Blastomyces dermatitidis*), protozoários (*Toxoplasma gondii*, *Neospora caninum*), traumatismo, neoplasia primária (meningioma, tumor do plexo coróide) ou secundária, isquemia cerebelar, encefalopatia hepática, hipotireoidismo, quisto epidermóide intracraniano. **Exames complementares:** 1) Hemograma e bioquímica: normal. 2) Otoscopia: normal. 3) RM cerebral:

figura 1. 4) Análise laboratorial do LCR: Características físicas: límpido, incolor; Contagem de células nucleadas: 20/ $\mu$ l (normal <5/ $\mu$ l<sup>2</sup>); Proteínas totais: 75,4 mg/dl (normal <45mg/dl<sup>2</sup>); RBC: 1/ $\mu$ l; Exame citológico: figura 2. 5) Serologia: Negativa para RMSF IgG, *Ehrlichia canis* IgG, *Neospora caninum* IgG, *Toxoplasma gondii* IgG e IgM, *Cryptococcus neoformans* EIA e *Blastomyces dermatitidis* EIA. **Diagnóstico presuntivo**: Síndrome vestibular central paradoxal por MOD (provável MEG). **Tratamento e evolução**: O Scooter teve alta após realização de otoscopia, RM e colheita e análise de LCR e foi feita a requisição de testes serológicos para as patologias infecciosas mais prováveis. Uma vez que a RM e o resultado da análise de LCR foram compatíveis com MOD, o plano consistiu em iniciar terapia com prednisona em dose anti-inflamatória (1 mg/kg PO SID) até se obter o resultado dos testes serológicos, após quatro dias. A dose de prednisona foi aumentada (dose imunossupressora, 1 mg/kg PO BID) e foi recomendado iniciar tratamento com citarabina (Cytosar®). **Acompanhamento**: O Scooter voltou uma semana após a alta para receber a primeira dose de citarabina. Foram realizadas duas administrações (100 mg/m<sup>2</sup> SC SID) em dois dias seguidos. Os proprietários comentaram que o Scooter estava menos prostrado e com mais equilíbrio. No exame neurológico apenas apresentava ligeiro *head tilt*. O plano consistiu em administrar citarabina a cada três semanas, em dois dias consecutivos, e realizar hemograma uma semana após estas administrações. Um mês após o diagnóstico, o Scooter não apresentava alterações no exame neurológico. **Prognóstico**: Reservado a mau. Uma vez que o Scooter apresentava a forma multifocal de MEG, o prognóstico era pior.<sup>2</sup> No entanto, a rápida melhoria inicial dos sinais após início do tratamento parece indicar um melhor prognóstico.<sup>7</sup> Os animais como o Scooter podem necessitar de tratamento imunossupressor durante toda a vida e é comum ocorrer recidivas. **Discussão**: O sistema vestibular é o componente do sistema nervoso responsável pela manutenção da postura e equilíbrio da cabeça e corpo e pela coordenação dos movimentos oculares tendo em conta a posição da cabeça.<sup>1,3</sup> Este sistema pode ser dividido, em termos anatómicos e funcionais, na porção periférica localizada no ouvido interno e na porção central que é constituída pelos núcleos vestibulares na medula oblongada e respetivas projeções.<sup>3</sup> Após a saída do meato acústico interno, a maioria dos axónios vestibulares segue até aos núcleos vestibulares e, seguidamente, apresenta projeções para a medula espinhal, tronco encefálico rostral e cerebelo. Uma parte destes axónios alcança o lobo floculonodular do córtex e da medula cerebelar através do pedúnculo cerebelar caudal.<sup>3</sup> Quando os núcleos vestibulares no tronco encefálico são estimulados, a atividade dos músculos extensores ipsilaterais e dos músculos flexores contralaterais dos membros e tronco é facilitada, através dos tratos vestibuloespinhais. Por norma, ambos os sistemas vestibulares (direito e esquerdo) se compensam mutuamente e a posição do corpo no espaço é mantida em equilíbrio.<sup>1</sup>

Os animais com síndrome vestibular apresentam amiúde *head tilt*, nistagmo e ataxia (ou os três sinais em simultâneo, como no caso em estudo) e também é comum apresentarem

estrbismo.<sup>1,3</sup> O objetivo inicial é distinguir se o problema se localiza no sistema periférico ou central (tabela 1).<sup>1</sup> O principal sinal que permite o diagnóstico de síndrome vestibular central é a presença de défices neurológicos que não podem ser justificados apenas por alterações no sistema vestibular periférico.<sup>1</sup> No caso em estudo não foi possível distinguir a localização da lesão com base nos sinais clínicos. Nos animais com síndrome vestibular central, a fase lenta do nistagmo, o *head tilt* e a incoordenação da marcha podem ocorrer em qualquer direção, mas geralmente estão orientados para o lado da lesão.<sup>1,3</sup> Dado o temperamento nervoso do Scooter, foi difícil interpretar a direção da fase lenta do nistagmo. A presença de sinais clínicos relacionados com o prosencéfalo (tais como convulsões, perda de visão, alteração do estado mental e/ou do comportamento), acompanhada por sinais vestibulares, sugere a presença de lesão central multifocal ou difusa.<sup>1</sup> Apesar de o Scooter não apresentar sinais clínicos sugestivos, a RM demonstrou a presença de uma lesão no lado esquerdo do prosencéfalo, sugerindo que a causa da síndrome vestibular central tinha um padrão multifocal.

A síndrome vestibular central paradoxal refere-se a lesões a nível central nas quais a cabeça está inclinada no sentido contrário à lesão.<sup>1</sup> Por norma, o cerebelo envia projeções eferentes inibitórias através do pedúnculo cerebelar caudal para o núcleo vestibular ipsilateral localizado no tronco encefálico. Quando há uma lesão cerebelar no lobo floculonodular ou no pedúnculo cerebelar caudal, o núcleo vestibular é desinibido e, consequentemente, os músculos extensores ipsilaterais e os músculos flexores contralaterais serão mais facilitados. Isto é manifestado clinicamente como *head tilt*, *circling* e desequilíbrio para o lado contrário à lesão, ou seja, para o lado menos estimulado. Neste caso, a fase rápida de qualquer nistagmo resultante será no sentido da lesão e, se houver défices proprioceptivos assimétricos, o lado da lesão será o lado do animal com défices mais severos.<sup>1</sup> Uma vez que o Scooter não apresentava défices proprioceptivos, a localização da lesão teve por base a direção do *head tilt* e da incoordenação da marcha, o que indicava que a lesão estaria no lado direito do cerebelo. Contudo, após realização de RM foi possível concluir que se tratava de síndrome vestibular central paradoxal pois a lesão responsável pelos sinais clínicos localiza-se no hemisfério esquerdo do cerebelo.

Após a anamnese, exame físico geral e exame neurológico, deve-se realizar exames complementares, nomeadamente hemograma, bioquímica, urinálise, radiografias torácicas e abdominais, possivelmente seguidas de ecografia abdominal, CT ou RM, colheita e análise do LCR e testes serológicos para os agentes infecciosos mais prováveis.<sup>4,6</sup> Os diagnósticos diferenciais para um animal jovem como o Scooter, com lesões multifocais no SNC e LCR com pleocitose mononuclear são MEG, meningoencefalites mais específicas para certas raças (MEN no Pug e Maltês Terrier e LEN no Yorkshire Terrier), neoplasia e patologias infecciosas.<sup>7</sup> Uma vez que o Scooter é um cão jovem, que não há observação de metástases nas radiografias, que a RM apresenta lesões de natureza inflamatória e que a análise do LCR não

identificou células neoplásicas, é possível excluir a hipótese de se tratar de uma neoplasia. A principal dificuldade reside na distinção entre doenças infecciosas e não infecciosas do SNC. Nos países desenvolvidos, as patologias inflamatórias não infecciosas do SNC são consideravelmente mais comuns.<sup>6</sup> Uma vez que a presença de ligeira pleocitose mononuclear no LCR pode estar mais frequentemente associada a infecção viral, protozoária, fúngica e MOD<sup>2</sup> foram realizados testes serológicos dos agentes infecciosos mais prováveis na tentativa de excluir estas etiologias. Como os resultados foram negativos, assumiu-se que causa mais provável seria MOD. A MOD consiste num conjunto de três patologias semelhantes sem causa conhecida: MEN, LEN e MEG, das quais a MEG é a mais comum.<sup>7</sup> Como estes subtipos histológicos específicos não podem ser identificados *antemortem*, sendo necessária confirmação histopatológica para se obter um diagnóstico definitivo, é preferível utilizar a terminologia MOD.<sup>4,6</sup> No caso do Scooter, os resultados da RM poderiam traduzir quer LEN, quer MEG. Como o LCR em animais com LEN apresenta maioritariamente linfócitos<sup>2</sup>, assumiu-se que o diagnóstico mais provável neste caso seria MEG.

A MEG é uma patologia idiopática, inflamatória e não supurativa do SNC que representa cerca de 25% de todas as patologias do SNC no cão.<sup>4,6</sup> É extremamente rara em gatos e pode afetar qualquer raça de cão, de qualquer idade e de ambos os sexos. No entanto, parece haver uma maior predisposição para raças pequenas, com idade entre 3 e 7 anos (média 5 anos), e fêmeas.<sup>1,4,5,6</sup> Um estudo de revisão demonstrou que as raças mais reportadas têm sido Caniche Miniatura, Bichon Maltês, Dachshund, West Highland White Terrier e Chihuahua.<sup>5</sup> Assume-se que a MEG é uma doença auto-imune e genética, mais especificamente numa reação de hipersensibilidade tardia mediada por células T.<sup>6</sup> Os sinais neurológicos são geralmente referentes a lesões focais no prosencéfalo, tronco encefálico e medula espinhal, ou a lesões multifocais.<sup>6</sup> A MEG pode ser subdividida em três formas clínicas diferentes: multifocal (disseminada), focal e ocular. A forma multifocal é a mais frequente e manifesta-se por um início agudo com progressão rápida.<sup>1</sup> As regiões mais vulgarmente afetadas são o prosencéfalo e o tronco encefálico. Na fase aguda, os cães podem ter febre e exibir hiperestesia paraespinhal, especialmente na região cervical.<sup>6</sup> A forma focal pode ser diagnosticada por TC ou RM e caracteriza-se por uma lesão única ocupadora de espaço (lesão tipo granuloma) que afeta principalmente o tronco encefálico.<sup>6</sup> Esta variante está associada a um início insidioso e a uma progressão lenta dos sinais.<sup>1</sup> Quando os sinais são agudos e progressivos, tanto a substância branca como a cinzenta são igualmente afetadas. Por outro lado, quando os sinais clínicos são crónicos, a substância branca está predominantemente afetada.<sup>6</sup> A forma ocular é a menos comum.<sup>1</sup> É caracterizada pelo aparecimento de cegueira aguda (geralmente bilateral) devido a neurite ótica. Pode ser incluída na MEG multifocal quando associada a sinais neurológicos específicos de outras regiões do SNC.<sup>1,6</sup> Os sinais clínicos observados num cão com MEG dependem primariamente da localização das lesões e

não são específicos para a patologia em si. No entanto, pode-se afirmar que os sinais clínicos mais frequentemente expressos são convulsões, disfunção cerebello-vestibular e hiperestesia cervical. Também podem surgir sinais sistêmicos como febre e leucocitose.<sup>1,4</sup> Tendo em conta a existência de lesões multifocais, o início agudo e a rápida progressão dos sinais clínicos, assumiu-se que o Scooter apresentava a forma multifocal da MEG.

O diagnóstico definitivo é feito através da análise histopatológica de tecido afetado do cérebro e/ou medula espinhal.<sup>1</sup> Histologicamente, a MEG é caracterizada pela acumulação perivascular de células mononucleares, principalmente linfócitos e macrófagos.<sup>2</sup> O diagnóstico *antemortem* baseia-se na história e sinais clínicos e no resultado do exame físico, neurológico, dos exames imagiológicos (TC e/ou RM), da análise de LCR e dos testes de exclusão de doenças infecciosas mais prevalentes de acordo com a área geográfica.<sup>6</sup> A RM é o meio de diagnóstico imagiológico recomendado quando se suspeita de patologia inflamatória do SNC.<sup>4</sup> De facto, no caso do Scooter, presume-se que a realização de TC não teria sido útil porque uma das limitações deste exame é a produção de artefactos adjacentes à parte petrosa do osso temporal, obscurecendo qualquer lesão localizada no tronco encefálico ou no cerebelo. Além disso, as imagens obtidas por RM apresentam melhor detalhe anatómico de tecidos moles.<sup>4</sup> Os achados mais comuns na RM para a forma multifocal incluem regiões de hiperintensidade nas sequências T2-W e FLAIR e hipointensas ou isointensas em T1-W.<sup>1,6</sup> A administração de contraste provoca um aumento variável na intensidade das lesões.<sup>6</sup> A colheita e análise do LCR é sempre recomendada como parte do diagnóstico de patologias do SNC com origem desconhecida.<sup>2</sup> É o exame que cede mais informação no diagnóstico *antemortem* e apresenta maior sensibilidade do que a RM na identificação de anormalidades consistentes com MOD. Contudo, resultados normais não excluem o diagnóstico.<sup>1,6</sup> Apesar de ser mais indicado fazer colheita de LCR na cisterna magna<sup>2</sup>, no caso do Scooter a colheita foi realizada na cisterna lombar. A análise do LCR inclui avaliação macroscópica e microscópica e análise quantitativa (contagem de eritrócitos e de células nucleadas, densidade e quantidade de proteína). Quando o volume da amostra é limitado e a suspeita é MEG ou linfoma, a citologia é prioritária.<sup>2</sup> Um LCR com pleocitose mononuclear, com quantidade variável de neutrófilos e moderada a elevada quantidade de proteína é característico de MEG.<sup>1</sup> A elevada quantidade de proteína (principalmente globulinas) indica que há uma maior permeabilidade da barreira hematoencefálica e/ou maior produção intratecal de imunoglobulinas.<sup>2</sup>

Assim que as causas infecciosas estejam excluídas, o tratamento de primeira linha da MOD é imunossupressão com glucocorticoides. O protocolo de tratamento varia entre os clínicos, uma vez que estão reportados diversos casos de sucesso com regimes de tratamento diferentes.<sup>1</sup> Geralmente inicia-se pela administração de glucocorticoides e apesar da resposta inicial ser positiva, é comum ocorrerem recidivas. Nestes casos, pode-se optar por fazer tratamento prolongado com altas doses de glucocorticoides ou administrar agentes



imunossuppressores alternativos.<sup>6</sup> A azatioprina, procarbazina, ciclosporina e citarabina, usada no tratamento do Scooter, são dos mais promissores.<sup>1,6</sup> A citarabina é um agente quimioterápico capaz de atravessar a barreira hematoencefálica.<sup>7</sup> É um análogo sintético de nucleótido que além de ser capaz de inibir a polimerase em células em mitose, também provoca disfunção da topoisomerase e impede a reparação do ADN (fase S).<sup>1,7</sup> Neste caso, a administração de citarabina foi realizada numa fase inicial do tratamento em resposta à apresentação aguda do quadro clínico e com o objetivo de prevenir a deterioração dos sinais neurológicos.<sup>6</sup> O protocolo de tratamento mais comumente descrito está esquematizado na tabela 2. Este protocolo é semelhante ao administrado ao Scooter. A eficácia do tratamento é monitorizada pela resposta clínica, resolução dos défices neurológicos e, ocasionalmente, repetição da análise do LCR e da RM.<sup>6</sup>

O prognóstico é reservado a mau, mas tem melhorado nos últimos anos devido ao aparecimento de novos fármacos.<sup>1</sup> De facto, o tempo médio de vida de animais tratados apenas com glucocorticoides é bastante menor do que quando é adicionado outro agente imunossupressor. Aproximadamente 15% dos animais com GME morrem antes de iniciarem tratamento.<sup>6</sup> Segundo *Zarfoss et al* (2006), animais tratados com prednisona e citarabina apresentam um tempo médio de vida de 531 dias (de 46 a 1025 dias). Neste estudo os animais que morreram foram eutanasiados devido a recorrência dos sinais clínicos.<sup>7</sup> Os animais com a forma focal apresentam maior tempo médio de vida do que com a forma multifocal.<sup>4</sup> Em relação à forma focal, a presença de lesões no prosencéfalo apresenta um prognóstico significativamente melhor do que lesões no tronco encefálico e, além disso, a realização de radioterapia adjuvante aumenta o tempo médio de vida.<sup>5</sup> A apresentação clínica de convulsões por si só é fator de mau prognóstico, associando-se a diminuição da esperança de vida.<sup>5,6</sup>

### Bibliografia:

1. Dewey CW "Encephalopathies", Sanders SG "Disorders of Hearing and Balance: The Vestibulocochlear Nerve (CN VIII) and Associated Structures" (2016) in Dewey CW, Costa RC (Eds.) **Practical Guide to Canine and Feline Neurology** 3º Ed, Wiley Blackwell, pp.206-209; 277-297
2. Lorenzi DD, Mandara MT (2016) "The Central Nervous System" in Raskin RE, Meyer DJ (Eds.) **Canine and Feline Cytology. A color atlas and interpretation guide**, 3º Ed, Elsevier, pp.369-407
3. Rossmeisl, J H (2010) "Vestibular disease in dogs and cats." **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, 40(1), 81-100.
4. Talarico LR, Schatzberg SJ (2010) "Idiopathic granulomatous and necrotising inflammatory disorders of the canine central nervous system: a review and future perspectives" **Journal of Small Animal Practice BSAVA** 51, 138-149
5. Granger N, Smith PM, Jeffery ND (2010) "Clinical findings and treatment of non-infectious Meningoencephalomyelitis in dogs: A systematic review of 457 published cases from 1962 to 2008" **The Veterinary Journal** 184, 290-297.
6. Coates JR, Jeffery ND (2014) "Perspectives on Meningoencephalomyelitis of Unknown Origin" **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice** 44, 1157-1185.
7. Zarfoss M, Schatzberg S, Venator K, Cutter-Schatzberg K, Cuddon, P, Pintar J, Weinkle T, Scarlett J, Delahunta A. (2006) "Combined cytosine arabinoside and prednisone therapy for meningoencephalitis of unknown aetiology in 10 dogs." **Journal of Small Animal Practice BSAVA** 47(10), 588-595.

**Identificação do animal:** Bentley, cão de raça indeterminada, macho castrado com 8 anos e 8,5 Kg. **Motivo da consulta:** Apresentou-se no serviço de emergência da UTCVM com incapacidade de urinar. Após abordagem inicial, o caso foi transferido para o serviço de medicina interna. **Anamnese e história clínica:** O Bentley vivia em Louisville, Tennessee, numa moradia com acesso a exterior privado e coabitava com outro cão. Era alimentado exclusivamente com ração seca de qualidade média há vários anos e tinha livre acesso a água. Estava devidamente vacinado e desparasitado interna e externamente. Não apresentava passado médico ou cirúrgico relevante, além da orquiectomia. Apresentou-se ao início da noite no serviço de emergência porque não urinava desde essa manhã. Os proprietários comentaram que ele insistia em tentar urinar mas só conseguia libertar algumas gotas de urina. Manteve-se sempre a beber normalmente mas não comeu durante o dia. Como o Bentley estava desconfortável e doloroso, apresentaram-se nessa noite na UTCVM. **Exame de estado geral e dirigido:** Estado mental alerta e temperamento nervoso. Grau de desidratação <5%, condição corporal de 7/9, pulso com frequência ligeiramente aumentada (130 ppm), movimentos respiratórios normais com frequência de 40 rpm e ligeiro aumento da temperatura corporal (39,4 °C) provavelmente devido ao seu temperamento. As mucosas estavam rosadas, húmidas e com TRC <2 segundos. Apresentava moderada quantidade de tártaro dentário e gengivite. O abdómen estava tenso à palpação, mas ainda assim era possível sentir a bexiga distendida e firme. No exame retal a uretra apresentava um espessamento focal. Os restantes parâmetros do exame geral e urinário foram considerados normais. **Lista de problemas:** disúria, estrangúria, polaquiúria, suspeita de oligúria, abdómen tenso, bexiga distendida e firme, espessamento uretral focal, excesso de peso e tártaro dentário e gengivite. **Diagnósticos diferenciais:** urolitíase, obstrução uretral por coágulo de sangue, neoplasia, uretrite proliferativa, estritura uretral, fratura peniana e insuficiência renal aguda. **Exames complementares:** 1) Hemograma e bioquímica sérica: sem alterações. 2) Ecografia abdominal FAST: Bexiga grande e distendida com material hiperecoico no lúmen. 3) Radiografias abdominais: Presença de vários cistólitos e um uretrólito. Mineralização renal bilateral moderada (figura 1). 4) Urinálise: Cor: âmbar; Aspeto: turvo; Densidade: 1,034; pH: 6; Proteína: 3+; Sedimento: figura 2A. Cultura urinária: negativa. **Diagnóstico:** Urolitíase por oxalato de cálcio (OxCa). **Tratamento e evolução:** Após o diagnóstico de urolitíase, foi colocado um cateter urinário de Foley que circundava o uretrólito e alcançava a bexiga. A urina colhida inicialmente apresentava hematória. A correta posição do cateter foi confirmada radiograficamente. O Bentley foi mantido no internamento a fazer fluidoterapia (Normosol-R® 13,5 ml/h), buprenorfina (0,03 mg/kg TID IV) e monitorização do volume urinário. No dia seguinte realizou-se urohidropropulsão retrógrada e o uretrólito foi impulsionado para o interior da bexiga. Posteriormente procedeu-se à realização de cistotomia assistida por cistoscopia (CAC) e foram removidos três cálculos do lúmen da bexiga (figura 2 B,C,D,E). As radiografias

realizadas no final do procedimento confirmaram que os cálculos tinham sido todos removidos. O Bentley manteve-se no internamento por mais um dia, sob as mesmas ordens, e urinou normalmente, sem dificuldade, no período pós-operatório. Teve alta na manhã seguinte, tendo sido receitado carprofeno (2,2 mg/kg PO BID) durante 5 dias. Foi recomendado mudar definitivamente, de modo gradual e lento, para uma dieta húmida específica, alcalinizante e diurética: Hill's u/d ®. **Acompanhamento:** Um mês após a alta, o Bentley encontrava-se bem, com micção normal. A análise dos urólitos revelou que estes eram exclusivamente compostos por OxCa dihidratado. Os proprietários foram informados que é possível que a urolitíase recorra e, por isso, o Bentley deve ser monitorizado para sinais clínicos de obstrução uretral (como dificuldade em urinar, hematúria, letargia e desconforto abdominal). A dieta Hill's u/d manteve-se e recomendou-se aumentar o consumo de água e evitar suplementos vitamínicos (C e D). Além disso, foi recomendado realizar urinálise a cada 3 a 4 meses e radiografias abdominais preventivas a cada 6 a 9 meses. **Prognóstico:** Excelente após a remoção dos urólitos.<sup>3</sup> Nos cães, assume-se que cerca de 10% recorrem aos 6 meses, 35% aos 12 meses e 50% aos 3 anos.<sup>1,3</sup> Em animais alimentados com dietas terapêuticas o número de recorrências é menor e o tempo entre estas é maior.<sup>1</sup> **Discussão:** Os animais com doenças do trato urinário inferior geralmente apresentam sinais de inflamação e irritação da bexiga e uretra (tais como disúria, polaquiúria, estrangúria), hematúria e incontinência urinária ou incapacidade de urinar eficazmente.<sup>1</sup> Tendo isto em consideração, é possível afirmar que o Bentley apresentava sinais consistentes com patologia do trato urinário inferior. A abordagem diagnóstica inicial deve incluir uma anamnese completa, exame físico e urinálise.<sup>1</sup> O Bentley apresentava uma história e alterações no exame físico compatíveis com obstrução do trato urinário, provavelmente a nível uretral. As causas mais comuns de obstrução uretral são uretrólitos, coágulos de sangue, neoplasia (sendo a mais comum carcinoma das células de transição), uretrite proliferativa, estritura uretral e fratura peniana.<sup>1</sup> A ecografia e as radiografias abdominais realizadas aquando da apresentação no serviço de emergência possibilitaram o diagnóstico de urolitíase.

A urolitíase é frequente em cães e gatos e a maioria dos urólitos desenvolvem-se no trato urinário inferior.<sup>3</sup> Cerca de 80 a 90% dos urólitos em cães e gatos são de estruvite e de OxCa.<sup>3</sup> Nas últimas décadas tem havido um aumento na incidência dos cálculos de OxCa e uma diminuição dos de estruvite.<sup>2</sup> Atualmente, cerca de 40 a 50% dos urólitos analisados são de OxCa.<sup>3</sup> Estes cálculos ocorrem com mais frequência em cães de raças pequenas, machos, castrados e obesos.<sup>4,6</sup> A probabilidade da formação de urólitos de OxCa aumenta até aos 7 anos e depois estabiliza.<sup>6</sup> As principais raças mais predispostas são Schnauzer Miniatura, Yorkshire Terrier, Bichon Frisé, Lulu da Pomerânia, Shih Tzu, Maltês, Caniche miniatura e Chihuahua. As raças menos predispostas são Golden Retriever, Pastor Alemão e Cocker Spaniel.<sup>1</sup> O Bentley enquadrava-se nesta apresentação clínica, com exceção da raça. De facto, os cães de raça indeterminada estão mais predispostos a urólitos por estruvite, embora estes

cálculos sejam mais comuns em fêmeas e estejam associados a infecções do trato urinário (ITU). Os cães que geralmente produzem menores volumes de urina e urinam com menos frequência têm maior probabilidade de desenvolverem urólitos de OxCa.<sup>1</sup>

Os urólitos são geralmente diagnosticados por radiografia e ecografia.<sup>1,3</sup> Apesar de poderem ser palpados na bexiga ou na uretra, esta não é uma técnica sensível para a sua deteção. Por esta razão, devem ser sempre realizadas radiografias e ecografia (ou radiografia de contraste) da totalidade do sistema urinário.<sup>1</sup> Geralmente inicia-se a abordagem diagnóstica pela realização de radiografias abdominais que permitem identificar facilmente cálculos radiopacos, como os de OxCa e os de estruvite.<sup>3</sup> As radiografias abdominais devem incluir a totalidade do trato urinário, desde o diafragma até à porção mais caudal da uretra. Neste contexto, é importante posicionar os membros pélvicos de modo adequado para se obterem melhores imagens da uretra pélvica.<sup>1</sup> Este aspeto foi particularmente importante no caso do Bentley. O uretrólito apenas foi identificado pela radiografia na projeção ventro-dorsal, com os membros pélvicos orientados cranialmente (figura 1B). Alguns cálculos são radiolucentes, como os de urato e cistina, e alguns dos cálculos radiopacos são demasiado pequenos para serem identificados por radiografias. Nestes casos, é necessário realizar ecografia ou radiografia de contraste.<sup>1,3</sup> Por norma, é preferível fazer radiografias em combinação com ecografia, porque a ecografia é um procedimento de fácil execução e permite a avaliação do sistema urinário superior.<sup>1</sup> Os exames imagiológicos são utilizados para verificar a presença de urólitos bem como a sua localização, número, dimensão, forma e densidade.<sup>3</sup> Em relação à urinálise, a presença de cristalúria pode não ter importância clínica em animais saudáveis, mas a sua presença em animais com história de urolitíase pode ser relevante pois sugere que a urina está sobressaturada com esse mineral e é uma evidência de que há um maior risco para o desenvolvimento de urólitos.<sup>2,3</sup> De facto, em cães com urolitíase, o tipo de cristais presentes na urina pode ser útil para prever a composição mineral dos cálculos.<sup>1</sup> Contudo, alguns animais podem ter urólitos vesicais e não apresentarem cristalúria. A alteração da temperatura da urina provocada pelo elevado intervalo de tempo que decorre entre a colheita de urina e a análise do sedimento ou pela refrigeração da amostra pode levar à formação de cristais, resultando em falsa cristalúria.<sup>3</sup> No caso do Bentley, foi assegurado que a urinálise fosse realizada com urina fresca e, por isso, é improvável que seja falsamente positiva. A densidade urinária e o pH permitem avaliar o ambiente químico da urina e sugerem o tipo de urólito presente. Uma alta densidade urinária sugere um aumento na concentração dos precursores de urólitos na urina. Os cálculos de OxCa, de purinas e de cistina formam-se geralmente em urina ácida (pH <7) e os cálculos de estruvite formam-se tipicamente em urina básica (pH >7).<sup>3</sup> A hematúria e a proteinúria estão significativamente associadas com a presença de urólitos de OxCa. Os animais com estes sinais e ausência de piúria e bacteriúria devem ser avaliados para a presença de urólitos.<sup>4</sup> Uma vez que as ITU podem induzir a formação de urólitos (no caso de

urólitos de estruvite) ou ocorrer como consequência da urolitíase, é importante realizar sempre cultura urinária e antibiograma.<sup>3</sup> No caso do Bentley, assume-se que a hematúria, proteinúria e presença de células epiteliais são compatíveis com inflamação no trato urinário. Por último, é importante realizar análise bioquímica sérica em animais com urolitíase. Em animais com obstrução é fundamental monitorizar as concentrações de eletrólitos, creatinina e ureia no sangue, nomeadamente a presença de hipercalemia e acidose metabólica.<sup>1,3</sup>

O próximo passo consiste em determinar o tipo de cálculo. A composição do cálculo pode ser estimada com base na raça, pH urinário, radiopacidade do urólito e tipo de cristais presentes.<sup>2</sup> De modo geral, os cálculos de OxCa são moderadamente a marcadamente radiopacos. Geralmente existem múltiplos cystólitos e, quando presentes, múltiplos nefrólitos. A superfície é variável, podendo apresentar projeções espiculadas, terem forma de amora ou serem esféricos. Estes cálculos formam-se em urina ácida ou neutra e, regra geral, a urina apresenta cristais de OxCa dihidratados (forma de envelope) ou monohidratados (forma de haltere ou de estaca de madeira). Por norma, não há ITU primária, mas esta pode surgir secundariamente à urolitíase.<sup>1</sup> Uma vez que, no caso do Bentley, havia urólitos radiopacos redondos e com forma espiculada, que o pH da urina era ácido, que só foram observados cristais de OxCa dihidratados e que a cultura urinária era negativa, assumiu-se que a composição mais provável seria OxCa. Este resultado foi confirmado pela análise dos urólitos removidos, um mês após o diagnóstico.

Os urólitos de OxCa não sofrem dissolução médica e, por essa razão, devem ser removidos mecanicamente.<sup>1,3</sup> No caso do Bentley optou-se pela urohidropropulsão retrógrada seguida de CAC. A urohidropropulsão retrógrada consiste em impulsionar os uretrólitos para o interior da bexiga, de modo a aliviar a obstrução uretral. Se a bexiga estiver demasiado distendida, deve-se realizar uma cistocentese para diminuir a pressão na uretra proximal ao uretrólito.<sup>1</sup> Este procedimento não foi necessário no caso do Bentley porque ele tinha um cateter de Foley que circundava o uretrólito e alcançava a bexiga, que foi removido antes do procedimento. O objetivo da urohidropropulsão retrógrada é impulsionar o uretrólito administrando sob pressão, pelo maior cateter urinário possível colocado na uretra distal, uma mistura de solução salina estéril e lubrificante líquido estéril (2:1), em vez de o empurrar com o cateter para o interior da bexiga. A deslocação do uretrólito deve ser confirmada por cistoscopia ou radiografias.<sup>1</sup> No caso do Bentley, as radiografias demonstraram que o procedimento foi bem-sucedido. A CAC é executada para remover cystólitos que são demasiado grandes para serem removidos pela uretra.<sup>1</sup> Em comparação com a cistotomia tradicional, minimiza o trauma cirúrgico, permite uma melhor visualização da bexiga e da uretra, reduz significativamente o período de hospitalização pós-operatória, permite a remoção de urólitos muito pequenos (que são dificilmente observados por cistotomia) e tem menos complicações pós-operatórias (como hematúria). No entanto, o custo monetário é

significativamente mais elevado e é um procedimento mais demorado do que a cistotomia convencional.<sup>7</sup> De modo geral, é uma excelente técnica para cães de pequeno porte com grandes urólitos que não podem ser removidos por procedimentos menos invasivos. Após remoção dos urólitos, devem-se realizar radiografias, preferencialmente, ou cistoscopia para confirmar que a CAC foi bem sucedida.<sup>1</sup> Tal foi confirmado radiograficamente neste caso.

Após a remoção dos urólitos, é fundamental que a sua composição seja determinada, com o objetivo de estabelecer um protocolo terapêutico eficaz e evitar recidivas. Caso a urolitíase recorra, é importante voltar a analisar os cálculos pois a sua composição mineral pode mudar entre episódios. Por norma, os urólitos são compostos primariamente por um ou mais minerais em combinação com pequenas quantidades de matriz orgânica.<sup>3</sup> Existem duas formas cristalinas de OxCa: monohidratado e dihidratado.<sup>1</sup> Por norma, os urólitos de OxCa são compostos exclusivamente por OxCa e a forma monohidratada é mais frequente em cães.<sup>1</sup> No caso do Bentley, tratava-se de urólitos constituídos apenas por OxCa dihidratados (100%).

A etiopatogenia da formação de cálculos de OxCa não é totalmente conhecida, dependendo de várias causas tais como o nível de saturação urinária com OxCa e o equilíbrio entre a concentração de substâncias promotoras e inibidoras da sua cristalização. Os fatores promotores são hipercalcúria e hiperoxalúria.<sup>6</sup> A hipercalcúria pode estar associada a hipercalcémia ou normocalcémia.<sup>5</sup> O aumento de absorção de cálcio no intestino, a diminuição da absorção tubular renal de cálcio e o aumento da desmineralização óssea são os principais mecanismos que provocam hipercalcúria.<sup>1</sup> Algumas patologias como hiperadrenocorticism, hiperparatireoidismo primário e acidose metabólica crónica podem provocar hipercalcúria e favorecer a formação de urólitos de OxCa.<sup>1</sup> O oxalato é derivado da produção endógena no fígado e do consumo de dietas ricas em proteína. O aumento da oxalúria tem um efeito maior sobre a saturação urinária de OxCa do que aumentos equivalentes na concentração de cálcio.<sup>1</sup> Além disso, existem substâncias inibidoras na urina, tais como citrato, magnésio e pirofosfato, que formam complexos solúveis com cálcio ou oxalato e reduzem a sua disponibilidade na urina. Outros inibidores, como a nefrocalcina e a mucoproteína de Tamm-Horsfall, interferem com a capacidade do cálcio e do oxalato para se combinarem, minimizando a formação, agregação e crescimento de urólitos de OxCa.<sup>3</sup> O citrato e o magnésio são os inibidores mais importantes pois formam complexos solúveis com o cálcio e o oxalato, respetivamente, e diminuem a saturação de OxCa na urina.<sup>1</sup> O pH urinário tem um efeito direto na solubilidade de OxCa, alterando a função e a concentração das substâncias, como o citrato.<sup>3</sup>

A recomendação mais importante para prevenir a recorrência de cálculos de OxCa é o aumento do consumo de água que pode ser feito fornecendo uma dieta húmida (reduz significativamente o risco de urolitíase por OxCa comparativamente à comida seca) ou adicionando água à comida. Esta deve ser a primeira medida de prevenção de urolitíase por OxCa a ser tomada.<sup>1</sup> O objetivo é alcançar uma densidade urinária  $\leq 1.020$ . Uma vez que os

mecanismos que contribuem para a formação de urólitos de OxCa ainda não são bem conhecidos, é desafiante escolher a dieta correta.<sup>5</sup> Dietas com menores quantidades de fósforo aumentam o risco de formação de cálculos de OxCa. Além disso, o aumento do consumo de fósforo parece aumentar a excreção de pirofosfato.<sup>1</sup> Por outro lado, a ingestão de grandes quantidades de proteína animal contribui para a formação de urólitos de OxCa, pois aumentam a excreção de cálcio e oxalato e diminuem a excreção urinária de citrato.<sup>5</sup> As dietas secas aumentam a acidez urinária, elevando o risco de formação de urólitos. Algumas das dietas recomendadas (como Hill's u/d) contêm citrato de potássio com o objetivo de alcalinizar a urina, mas outras não (como Hill's g/d). Neste caso é possível suplementar as dietas com citrato de potássio. Atualmente, o objetivo é manter a urina com pH entre 6,5 a 7,5. Se o pH for superior a 7,5 a ingestão de citrato de potássio deve ser descontinuada.<sup>1</sup> A suplementação de dietas com vitamina C ou D deve ser evitada nestes casos, pois estas promovem hiperoxalúria e hipercalcúria, respetivamente. Por outro lado, a dieta deve ser adequadamente suplementada com vitamina B<sub>6</sub>, principalmente em alimentação caseira porque deficiências em vitamina B<sub>6</sub> promovem a produção endógena e consequente excreção urinária de oxalato.<sup>3</sup> Em animais que apresentam cristais de OxCa de modo persistente ou urólitos de OxCa de modo recorrente independentemente da dieta terapêutica, recomenda-se a administração de hidroclorotiazida (2 mg/kg PO BID), pois aumenta a absorção tubular renal de cálcio, e de citrato de potássio (75 mg/kg PO BID) se a urina se mantiver ácida.<sup>1,3,5</sup>

Uma vez que a recorrência é comum, recomenda-se realizar urinálise periodicamente e radiografias a cada 6 meses.<sup>1,3</sup> O objetivo é diagnosticar as recorrências cedo, de modo a que seja possível remover os cálculos sem intervenção cirúrgica. Apesar de muitos animais com urólitos serem assintomáticos, é recomendado remover os urólitos de modo a prevenir uma possível obstrução uretral.<sup>1</sup>

### Bibliografia:

1. Adams LG, Syme HM (2010) "Canine ureteral and lower urinary tract diseases." in Ettinger SJ, Feldman EC (Ed.) **Textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and the cat**, 7<sup>o</sup>Ed. Elsevier Saunders, 2086-2115.
2. Skeldon N, Ristic J (2016) "Urinalysis" in Villiers, E and Ristic J (Eds.) **BSAVA manual of canine and feline clinical pathology**. 3<sup>o</sup>Ed. British Small Animal Veterinary Association, 183-218.
3. Bartges JW, Callens AJ (2015) "Urolithiasis" **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, 45(4), 747-768.
4. Kennedy SM, Lulich JP, Ritt MG, Furrow E (2016) "Comparison of body condition score and urinalysis variables between dogs with and without calcium oxalate uroliths" **Journal of the American Veterinary Medical Association**, 249(11), 1274-1280.
5. Lulich JP, Berent AC, Adams LG, Westropp JL, Bartges JW, Osborne CA (2016) "ACVIM Small Animal Consensus Recommendations on the Treatment and Prevention of Uroliths in Dogs and Cats." **Journal of Veterinary Internal Medicine**, 30(5), 1564-1574.
6. Okafor CC, Lefebvre SL, Pearl DL, Yang M, Wang M, Blois SL, Lund EM, Dewey CE (2014) "Risk factors associated with calcium oxalate urolithiasis in dogs evaluated at general care veterinary hospitals in the United States." **Preventive veterinary medicine** 115, 217-228.
7. Singh A, Hoddinott K, Morrison S, Oblak ML, Brisson BA, Ogilvie AT, Monteith G, Denstedt JD (2016) "Perioperative characteristics of dogs undergoing open versus laparoscopic-assisted cystotomy for treatment of cystic calculi: 89 cases (2011-2015)" **Journal of the American Veterinary Medical Association**, 249(12), 1401-1407.

**Identificação do animal:** Lucy, gato americano de pelo curto, fêmea esterilizada com aproximadamente 2 anos e 2,4 Kg. **Motivo da consulta:** Apresentou-se no serviço de emergência da UTCVM com dispneia, secreções nasais bilaterais purulentas, respiração de boca aberta e letargia. Após abordagem inicial, o caso foi transferido para o serviço de medicina interna. **Anamnese e história clínica:** A Lucy era uma gata de interior que vivia numa moradia em Kodak, Tennessee, e coabitava com nove gatos saudáveis e vacinados. Era alimentada com comida húmida (Blue grain free®, ½ lata SID) e tinha livre acesso a água. Tinha sido retirada da rua em Julho de 2016 e na altura apresentava uma infeção do aparelho respiratório superior por herpesvírus felino tipo 1 (HVF-1), confirmado por PCR, e infeção bacteriana secundária. Foi tratada pelo veterinário habitual, desconhecendo-se o protocolo de tratamento usado. Nessa mesma altura, a Lucy foi testada para FIV/FelV e dirofilariose e os resultados foram negativos. Apesar de a infeção bacteriana se ter resolvido, a Lucy manteve-se sempre com episódios intermitentes de tosse e espirros, consistente com infeção crónica do aparelho respiratório superior. Em Setembro de 2016 foi, pela última vez, desparasitada interna e externamente e vacinada (raiva, HVF-1, calicivírus e parvovírus). Manteve sempre apetite e ingestão de água dentro do esperado. No final de Abril de 2017 a Lucy deu entrada no serviço de emergência com secreções nasais purulentas bilaterais, dispneia e respiração de boca aberta, que se desenvolveram quando os proprietários se ausentaram durante 4 dias. Antes de se ausentarem, a Lucy encontrava-se normal. No entanto, quando os proprietários regressaram a Lucy não queria comer e é desconhecido o que se sucedeu durante o período de tempo em que os proprietários estiveram ausentes. **Exame de estado geral e dirigido:** Estado mental alerta e temperamento equilibrado. Grau de desidratação de 6 a 8%, condição corporal de 4/9, pulso normal com frequência de 240 ppm, taquipneica (55 rpm) e apirética (38,3°C). Os movimentos respiratórios eram pendulares, regulares, profundos, relação inspiração-expiração 1:2 e sem uso dos músculos acessórios. Apresentava dispneia mista, respiração de boca aberta, espirros e tosse produtiva. Na auscultação torácica ouviam-se crepitações bilaterais. Apresentava secreções nasais bilaterais purulentas, sialorreia, secreções oculares serosas e ligeiro blefaroespasma bilateral. As mucosas estavam rosadas, secas e com TRC <2 segundos. Os restantes parâmetros foram considerados normais. **Lista de problemas:** Dispneia mista, taquipneia, movimentos respiratórios anormais, crepitações pulmonares bilaterais, tosse produtiva, espirros, sialorreia, secreções bilaterais nasais purulentas e oculares serosas, blefaroespasma bilateral, ligeira desidratação, letargia e anorexia. **Diagnósticos diferenciais:** Infeção respiratória bacteriana, fúngica, vírica ou parasitária, pneumonia por aspiração, asma felina, discinesia ciliar, inalação de corpo estranho, edema pulmonar, pólipos nasofaríngeo, traumatismo, neoplasia. **Exames complementares:** 1) Hemograma: Leucocitose ( $21,2 \times 10^3/\text{ul}$  [4,7 -  $15,3 \times 10^3/\text{ul}$ ]), linfopenia ( $0,85 \times 10^3/\text{ul}$  [1,05 -  $8 \times 10^3/\text{ul}$ ]) e neutrofilia ( $18,0 \times 10^3/\text{ul}$  [2 -  $9,2 \times 10^3/\text{ul}$ ]) com desvio à esquerda (neutrófilos banda  $1,91 \times 10^3/\text{ul}$  [0 -



0,3x10<sup>3</sup>/ul]) e com sinais de toxicidade (2+). 2) Radiografias torácicas: figura 1A. **Diagnóstico presuntivo**: Infecção por HVF-1 e pneumonia bacteriana. **Tratamento e evolução**: Os proprietários recusaram fazer análise bioquímica e lavagem bronquioalveolar (LBA), optando por fazer tratamento empírico para pneumonia bacteriana. A Lucy foi hospitalizada e fez fluidoterapia com solução cristaloide (Normosol-R® 5 ml/h), antibioterapia (ampicilina e sulbactam 30 mg/kg IV TID) e oxigenoterapia. Dois dias depois, a Lucy estava mais ativa e já não respirava com a boca aberta mas mantinha secreções oculares e nasais e anorexia. A oxigenoterapia foi descontinuada e foi iniciada a administração de maropitant (1 mg/kg IV SID), mirtazapina (1,8 mg PO SID), famciclovir (125 mg PO TID) e suplementos de lisina (300 mg PO SID). Uma vez que a Lucy continuava sem apetite, foi colocado um tubo de esofagostomia sob anestesia geral. No momento da colocação do tubo endotraqueal foi possível observar a presença de secreções purulentas na entrada da traqueia, cuja análise citológica revelou a presença de bactérias e fungos. Por esta razão foram realizadas radiografias torácicas (figura 1B) e uma LBA para análise citológica (figura 2) e cultura. Foi iniciada a administração de fluconazol (5 mg/kg PO BID). A Lucy começou a comer nesse mesmo dia e teve alta no dia seguinte com famciclovir (125 mg PO BID), suplementos de lisina (300 mg PO SID), fluconazol (5 mg/kg PO BID) e amoxicilina e ácido clavulânico (62,5 mg PO BID). **Acompanhamento**: O resultado da cultura da LBA foi consistente com crescimento de fungos (*Candida albicans*) e bactérias (*Pseudomonas aeruginosa* e *Streptococcus* alfa-hemolíticos). Uma vez que a *P.aeruginosa* era resistente a penicilinas e sensível a fluoroquinolonas, a administração de amoxicilina e ácido clavulânico foi descontinuada e foi iniciada antibioterapia com pradofloxacin (7,5 mg/kg PO BID). Duas semanas após a alta a Lucy apresentava um comportamento normal e comia com apetite. A auscultação torácica estava normal mas mantinha secreções nasais. Com base nas radiografias torácicas era possível concluir que a pneumonia se estava a resolver (figura 1C). Duas semanas depois, o exame físico manteve-se semelhante e as radiografias torácicas revelaram uma moderada melhoria em relação à última vez (figura 1D). Foi recomendado continuar o tratamento durante mais um mês e voltar a fazer radiografias torácicas. **Prognóstico**: Em geral, os animais com pneumonia bacteriana respondem completamente ao tratamento com antimicrobianos apropriados (77% a 94% dos casos).<sup>4</sup> Contudo, neste caso o prognóstico é mais reservado pois a Lucy apresentava pneumonia fúngica e sinais de aparente infeção crónica do trato respiratório superior por HVF-1, o que pode predispor ao aparecimento de pneumonia bacteriana quando o vírus é reativado. **Discussão**: A Lucy apresentava uma infeção crónica do aparelho respiratório superior provocada pelo HVF-1 ou vírus da rinotraqueíte felina. Esta patologia é mais comum em locais onde há uma grande população de gatos. Os dois principais agentes responsáveis por doenças virais respiratórias em gatos são o HVF-1 e calicivírus felino (CVF). Apesar de o CVF ser mais comum, o HVF-1 provoca infeções mais severas.<sup>1</sup> Uma vez que a Lucy não apresentava

ulcerações na cavidade oral, considerou-se que a infecção por CVF seria pouco provável. Os sinais clínicos associados a infecção por HVF-1 são secreções nasais e oculares, espirros, hipersalivação e tosse. Ocasionalmente, os animais podem apresentar pneumonia ou infecção sistêmica. O vírus é principalmente transmitido por contacto direto entre gatos mas também pode ocorrer por contacto indireto com secreções infetadas. Os gatos com infecção aguda são uma importante fonte de vírus. Em gatos com infecção crónica, o HVF-1 persiste latente no gânglio trigeminal e periodicamente, particularmente após situações de *stress*, reativa-se e os gatos infetados não só manifestam sinais clínicos como também transmitem o vírus. O diagnóstico pode ser confirmado por isolamento viral de culturas celulares obtidas a partir de zaragatoas orofaríngeas ou conjuntivais, imunofluorescência e PCR. Não existem fármacos antivirais específicos para HVF-1.<sup>1</sup> No entanto, têm sido utilizados fármacos usados no tratamento em humanos infetados com herpesvírus. O famciclovir, utilizado no caso da Lucy, é um pro-fármaco que é metabolizado em penciclovir, um análogo nucleótido que tem um efeito altamente eficaz contra HVF-1, tanto *in vitro* como *in vivo*. Devido às incertezas em relação à farmacocinética e concentrações plasmáticas do fármaco, as doses de famciclovir podem variar mas a administração de 90 mg/kg PO BID parece ser a dose mais adequada.<sup>3</sup> A lisina é um suplemento cujo efeito antiviral é muito controverso. A arginina é um aminoácido essencial à replicação de HVF-1 e a lisina reduz a disponibilidade de arginina durante a síntese proteica viral. As concentrações elevadas de lisina em combinação com concentrações reduzidas de arginina diminuem a replicação de HVF-1 *in vitro* mas *in vivo* os resultados são contraditórios.<sup>3</sup>

A pneumonia bacteriana ocorre com mais frequência em cães do que em gatos e é incomum em animais adultos saudáveis. As vias que permitem a exposição pulmonar a bactérias patogénicas são várias, sendo a aspiração uma delas. A maioria das bactérias são agentes patogénicos secundários e apenas provocam pneumonia quando têm oportunidade (por exemplo, em animais imunossuprimidos).<sup>1</sup> Os organismos que estão descritos como sendo agentes patogénicos do trato respiratório inferior de gatos são *Pasteurella* spp, *Escherichia coli*, *Staphylococcus* spp, *Streptococcus* spp, *Pseudomonas* spp, *Bordetella bronchiseptica* e *Mycoplasma* spp.<sup>4</sup> A maior parte dos casos de pneumonia bacteriana em cães e gatos é secundária a causas primárias tais como infeções virais ou aspiração de conteúdos orais, esofágicos ou gástricos.<sup>6</sup> A pneumonia bacteriana também se pode desenvolver secundariamente em animais com imunodeficiências, neoplasias pulmonares, discinesia ciliar, bronquiectasia e colapso das vias aéreas.<sup>6</sup> Em animais saudáveis, é comum haver aspiração de uma pequena quantidade de fluido e bactérias da orofaringe, mas habitualmente os mecanismos respiratórios de limpeza das vias aéreas previnem a infecção. No entanto, estas bactérias podem ser fonte de infecção secundária em animais com patologia primária do sistema respiratório inferior.<sup>1</sup> No caso em estudo, assumiu-se que a ausência dos proprietários colocou a Lucy numa situação de *stress*, o que desencadeou o agravamento dos sinais clínicos

associados à reativação do HVF-1. As abundantes secreções nasais e oculares e a presença de sialorreia facilitaram a aspiração de secreções orofaríngeas/nasofaríngeas que, num animal saudável, provavelmente não seriam fonte de infecção. No entanto, neste caso desenvolveu-se uma pneumonia secundária, o que levanta a suspeita que a Lucy apresenta uma patologia primária do trato respiratório inferior que pode ou não estar relacionada com HVF-1. Apesar de raros, estão descritos casos de pneumonia por HVF-1, principalmente em gatos jovens e/ou debilitados. O diagnóstico *antemortem* de pneumonia vírica é difícil porque é feito por histopatologia e técnicas de deteção víricas específicas.<sup>5</sup> Neste caso, a prioridade foi tratar a pneumonia secundária e controlar a reativação de FHV-1. Os proprietários da Lucy foram aconselhados a realizar outros exames complementares no futuro, como broncoscopia, para investigação de uma possível causa primária.

Os sinais clínicos associados a pneumonia bacteriana dependem da causa, da severidade e da cronicidade da patologia.<sup>4</sup> Os sinais mais comuns são tosse (geralmente produtiva), secreções nasais, intolerância ao exercício (infrequente em gatos), esforço respiratório, anorexia e letargia. Além disso, os animais podem ter perda da condição corporal, taquipneia, aumento dos sons bronco-vesiculares e crepitações inspiratórias. A febre é inconsistente, ocorrendo em 16% a 50% dos casos.<sup>1,4</sup> Os animais com pneumonia bacteriana geralmente apresentam sinais mistos, ou seja, inspiratórios e expiratórios.<sup>4</sup> A Lucy apresentou-se com sinais clínicos que, na sua maioria, são consistentes com pneumonia.

Numa abordagem inicial a animais com os referidos sinais clínicos, deve-se realizar hemograma e radiografias torácicas.<sup>6</sup> Idealmente, também se deve realizar análise bioquímica, urinálise e coprologia para avaliar o estado geral de saúde do animal e verificar se há alguma patologia sistémica.<sup>1</sup> No caso da Lucy, os proprietários optaram por tratar empiricamente uma pneumonia bacteriana com base nos achados do hemograma e das radiografias torácicas. No hemograma, é comum haver um leucograma inflamatório, caracterizado primariamente por neutrofilia, com ou sem desvio à esquerda e evidência variável de toxicidade.<sup>4</sup> A neutrofilia pode estar associada a linfopenia e anemia ligeira mas estes achados são inconsistentes.<sup>1</sup> Uma vez que a Lucy apresentava leucocitose, linfopenia e neutrofilia com desvio à esquerda e sinais de toxicidade, os resultados foram consistentes com o que está descrito. A imagem radiográfica clássica de pneumonia bacteriana apresenta padrão alveolar pulmonar com distribuição predominantemente ventral. Se a pneumonia for menos severa ou se as radiografias forem realizadas no início da infecção é possível que seja apenas identificado um padrão intersticial.<sup>1</sup> Quando a causa primária é pneumonia por aspiração existem áreas focais de padrão alveolar e/ou intersticial e os lobos pulmonares mais afetados são o lobo direito medial (principalmente), cranial e a porção caudal do lobo esquerdo cranial.<sup>1,4</sup> Uma vez que os resultados radiográficos da Lucy foram consistentes com pneumonia bacteriana, dever-se-ia ter realizado uma lavagem traqueal ou bronquioalveolar para avaliação citológica, cultura

bacteriana, cultura específica de *Mycoplasma* spp. e antibiograma.<sup>6</sup> Numa fase inicial os proprietários recusaram este exame complementar. Contudo, a Lucy não estava a responder de modo adequado à terapia empírica e, como foram encontradas bactérias e fungos nas secreções orofaríngeas, tornou-se essencial confirmar a presença destes agentes no trato respiratório inferior. É preferível realizar LBA em vez de lavagem traqueal porque a traqueia e a carina não são estéreis, mesmo em animais saudáveis. Neste sentido, a LBA é uma técnica mais sensível na deteção citológica de infeção.<sup>4</sup> Idealmente deve-se realizar LBA por broncoscopia<sup>5</sup>, mas no caso da Lucy, devido a restrições financeiras, o LBA foi realizado sem broncoscopia. O diagnóstico de pneumonia bacteriana deve ter em consideração os sinais clínicos, os resultados do hemograma e as radiografias torácicas, em conjunto com a presença de inflamação supurativa (neutrófila) séptica (bactérias intracelulares) na análise citológica da LBA, assim como cultura microbiológica positiva.<sup>1,4</sup> É sempre necessário ter em consideração que as vias aéreas em animais saudáveis apresentam bactérias em reduzida quantidade, sendo *Escherichia coli* e espécies de *Pasteurella*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus* e *Streptococcus* as mais comuns.<sup>5</sup> As *Pseudomonas aeruginosa* são bactérias gram-negativas que fazem parte da flora habitual dos tratos respiratório superior, genital, gastrointestinal e da pele e podem provocar infeção em animais imunossuprimidos.<sup>2</sup> Apesar de serem mais frequentemente isoladas a partir de infeções de pele e do canal auditivo, já foram descritos casos de envolvimento em pneumonia em gatos.<sup>2,5</sup> Os *Streptococcus* spp. são bactérias gram-positivas, anaeróbias facultativas e podem fazer parte da flora comensal da cavidade oral, nasofaringe, pele e tratos genital e gastrointestinal. Os *Streptococcus* alfa-hemolíticos são menos patogénicos do que os beta-hemolíticos e, quando presentes num processo infeccioso, são considerados contaminantes.<sup>2</sup> As espécies de *Candida*, principalmente *C.albicans*, são na sua maioria fungos comensais que fazem parte da flora da mucosa da cavidade oral, orofaringe (especificamente em gatos) e dos tratos respiratório superior, genital e gastrointestinal.<sup>2,7</sup> Para que *Candida* spp. seja patogénica é necessário haver imunossupressão. Em gatos, estas infeções são mais comuns em animais com diabetes melitus, FIV, FeLV ou devido a fatores iatrogénicos como antibioterapia, cirurgia e colocação de cateteres urinários.<sup>7</sup> A *C. albicans* é a espécie que mais frequentemente provoca infeção em cães e gatos, e já foram descritos casos de infeção do trato respiratório inferior de gatos por este agente.<sup>2,5</sup> A imunossupressão e a antibioterapia são os fatores que mais provavelmente justificam o crescimento de *C.albicans* no trato respiratório inferior da Lucy. Assumiu-se, neste caso, que os agentes microbianos *C.albicans*, *P. aeruginosa* e *Streptococcus* alfa-hemolíticos alcançaram o trato respiratório inferior por aspiração de secreções orofaríngeas/nasofaríngeas.

O tratamento da pneumonia bacteriana varia consideravelmente com a severidade da doença, sendo recomendado tratamento empírico inicial até se obter o resultado da cultura e antibiograma.<sup>4,6</sup> Os animais hospitalizados devem fazer tratamento parenteral e depois trocar

para administração oral aquando da alta. Em animais com pneumonia por aspiração, afetados de modo agudo, deve-se iniciar pela administração de antimicrobianos beta-lactâmicos.<sup>6</sup> No caso da Lucy, iniciou-se antibioterapia com ampicilina e sulbactam por via intravenosa, tendo sido alterado para amoxicilina e ácido clavulânico por via oral quando teve alta. O tratamento empírico deve ser modificado tendo em conta o resultado do antibiograma.<sup>1</sup> A antibioterapia é normalmente realizada durante 4 a 6 semanas e deve ser finalizada 1 semana após resolução radiográfica da pneumonia.<sup>1,4</sup> Os animais com sinais clínicos mais severos, como a Lucy, requerem hospitalização, oxigenoterapia (se  $\text{PaO}_2 < 80\text{mmHg}$  ou  $\text{SaO}_2 < 94\%$ ) e fluidoterapia.<sup>1,4</sup> Uma hidratação adequada é essencial para manter as defesas respiratórias mucociliares funcionais e, por isso, também se podem realizar nebulizações com solução salina estéril 3 a 4 vezes por dia.<sup>1,4</sup> A técnica de *coupage* (recomendada nestes animais) consiste na execução de percussão torácica de modo a facilitar o desalojamento das secreções das vias aéreas e a promover a sua expulsão através da tosse, devendo ser realizada após as nebulizações.<sup>1</sup> Neste sentido, é contraindicado administrar fármacos anti-tússicos. A administração de fármacos broncodilatadores não é feita por rotina mas pode ser útil em casos severos de hipoxemia ou broncoconstricção. A fluidoterapia sistémica e as nebulizações são suficientes na manutenção da hidratação das vias aéreas na maioria dos animais, mas nalguns casos pode ser necessário administrar fármacos mucolíticos para reduzir a viscosidade do muco.<sup>1</sup> Apesar do tratamento ideal para candidíase pulmonar não estar descrito, sabe-se que em animais infetados por *C.albicans* a terapia de primeira linha é fluconazol e que os animais com infeção do trato urinário por *C.albicans* são tratados por um período mínimo de 4 a 6 semanas.<sup>2</sup> Os animais com pneumonia devem ser reavaliados entre 10 a 14 dias após a alta e a extensão do tratamento deve ter por base os achados clínicos, hematológicos e radiográficos.<sup>6</sup>

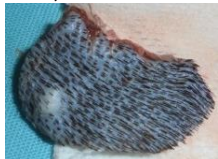
### Bibliografia:

1. Gaskell RM, Dawson S, Radford A "Other Feline Viral diseases", Cohn LA "Pulmonary Parenchymal Disease" (2010) in Ettinger SJ, Feldman EC (Ed.) **Textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and the cat**, 7ª Ed. Elsevier Saunders, 946-951; 1096-1119.
2. Greene CE, Prescott JF "Streptococcal infections", Koenig A "Gram-negative bacterial infections", Pressler BM "Candidiasis and Rhodotorulosis" (2013) in Greene CE (Ed.) **Infectious diseases of the dog and cat**, 4ª Ed. Elsevier Health Sciences, 325-333; 349-359; 666-672.
3. Thomasy SM, Maggs DJ (2016) "A review of antiviral drugs and other compounds with activity against feline herpesvirus type 1." **Veterinary ophthalmology**, 19(S1), 119-130.
4. Dear JD (2014) "Bacterial pneumonia in dogs and cats." **Veterinary Clinics of North America**, 44(1), 143-159.
5. Foster SF, Martin P (2011) "Lower respiratory tract infections in cats: reaching beyond empirical therapy." **Journal of Feline Medicine & Surgery**, 13(5), 313-332.
6. Lappin MR, Blondeau J, Boothe D, Breitschwerdt EB, Guardabassi L, Lloyd DH, Papich MG, Rankin SC, Sykes JE, Turnidge J, Weese JS (2017) "Antimicrobial use Guidelines for Treatment of Respiratory Tract Disease in Dogs and Cats: Antimicrobial Guidelines Working Group of the International Society for Companion Animal Infectious Diseases." **Journal of Veterinary Internal Medicine**, 31(2), 279-294.
7. Duchaussoy AC, Rose A, Talbot JJ, Barrs VR (2015) "Gastrointestinal granuloma due to *Candida albicans* in an immunocompetent cat." **Medical mycology case reports**, 10, 14-17.

## ANEXO I



**Figura 1:** Nódulo cutâneo na parede torácica lateral esquerda com duas massas satélite (setas), junto à cicatriz da cirurgia anterior.

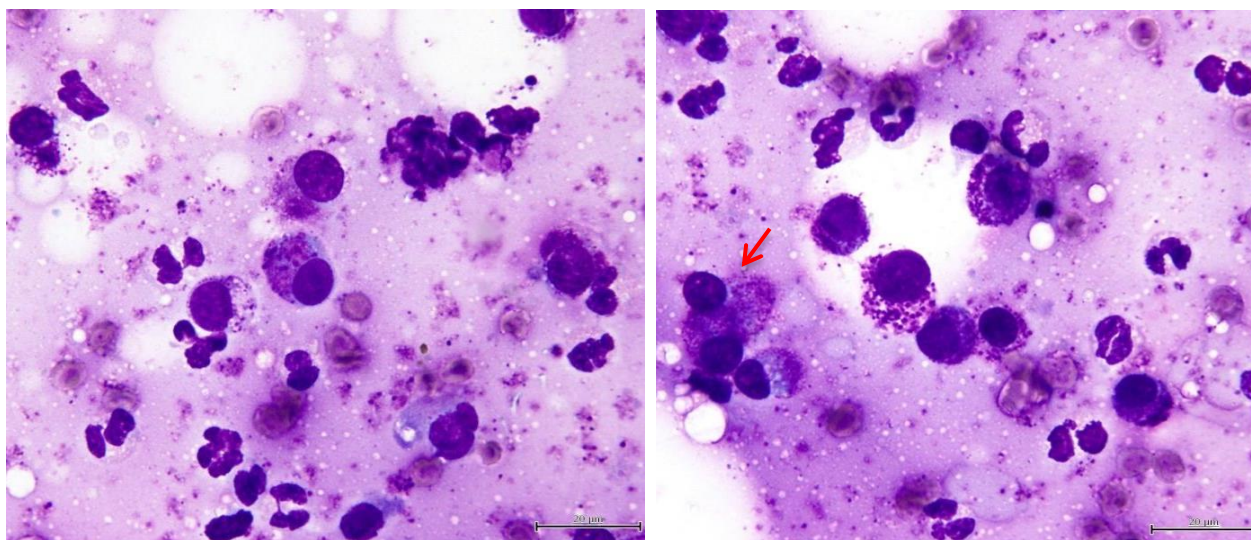
	Exame macroscópico	Exame microscópico	Resultado
<b>Nódulo cutâneo principal e nódulo satélite adjacente caudal</b>	Retalho cutâneo com 9x6 cm na superfície epidérmica, centrado por área elevada, que ao corte é constituída por tecidos brancos e firmes, com 3,6 cm de diâmetro, contida nos bordos de excisão. 	Pele de epiderme fina, onde se observa proliferação de mastócitos fracamente diferenciados, com escassa granulação, atipia marcada, alguns binucleados. O estroma está degradado e encontram-se numerosos eosinófilos. Não se observam mitoses. A excisão é completa.	MCT de alto grau, contido.
<b>Nódulo satélite ventral</b>	Retalho com 3x2 cm, contém nódulo com 0,5 cm de diâmetro, contido nos bordos de excisão. 	Pele de epiderme fina, onde se observa proliferação de mastócitos bem diferenciados, com disposição superficial e interfolicular. A excisão é completa.	MCT de baixo grau, contido.

**Tabela 1:** Resultado da análise histopatológica do MCT após remoção cirúrgica do nódulo principal e do nódulo satélite ventral. (Relatório gentilmente cedido pelo Laboratório de Histologia e Anatomia Patológica Veterinária da UTAD).



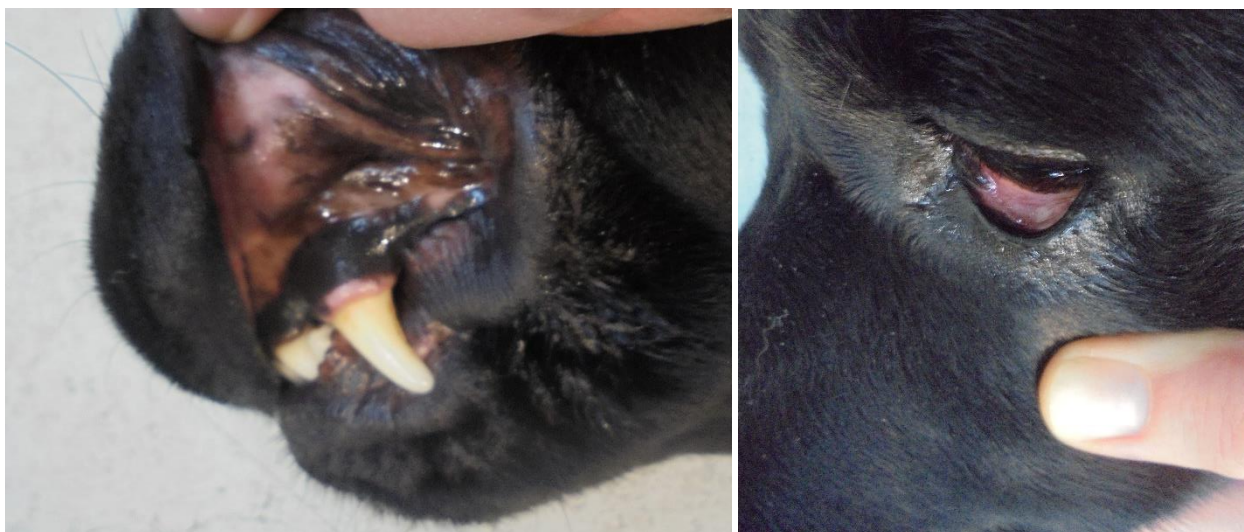
Ciclo	Tempo	Hemograma e Exame físico	Vimblastina	Prednisolona
1º	Dia 1	Sem alterações	2 mg/m <sup>2</sup> IV ; MTD	2 mg/kg PO SID durante uma semana
	Passado 3 dias após o primeiro ciclo, o Matias voltou ao CHV com queixa de vômitos. Continuava ativo e hidratado, sem dor abdominal. Hemograma normal. Foi medicado uma única vez com maropitant (1 mg/kg SC). A administração de prednisolona foi suspensa. Este episódio não voltou a ocorrer.			
2º	Dia 8	Sem alterações	2 mg/m <sup>2</sup> IV ; MTE	1 mg/kg PO SID durante uma semana
3º	Dia 15	Sem alterações	2 mg/m <sup>2</sup> IV ; MTD	0,5 mg/kg PO SID durante uma semana
4º	Dia 22	Sem alterações	2 mg/m <sup>2</sup> IV ; MTE	0,5 mg/kg PO QOD durante uma semana
5º	Dia 36	Sem alterações	2 mg/m <sup>2</sup> IV ; MTD	0,5 mg/kg PO QOD durante uma semana
6º	Dia 50	Sem alterações	2 mg/m <sup>2</sup> IV ; MTE	-
7º	Dia 64	Sem alterações	2 mg/m <sup>2</sup> IV ; MTD	-
8º	Dia 78	Sem alterações	2 mg/m <sup>2</sup> IV ; MTE	-

**Tabela 2:** Protocolo de quimioterapia adjuvante administrado ao Matias ao longo de quase dois meses.

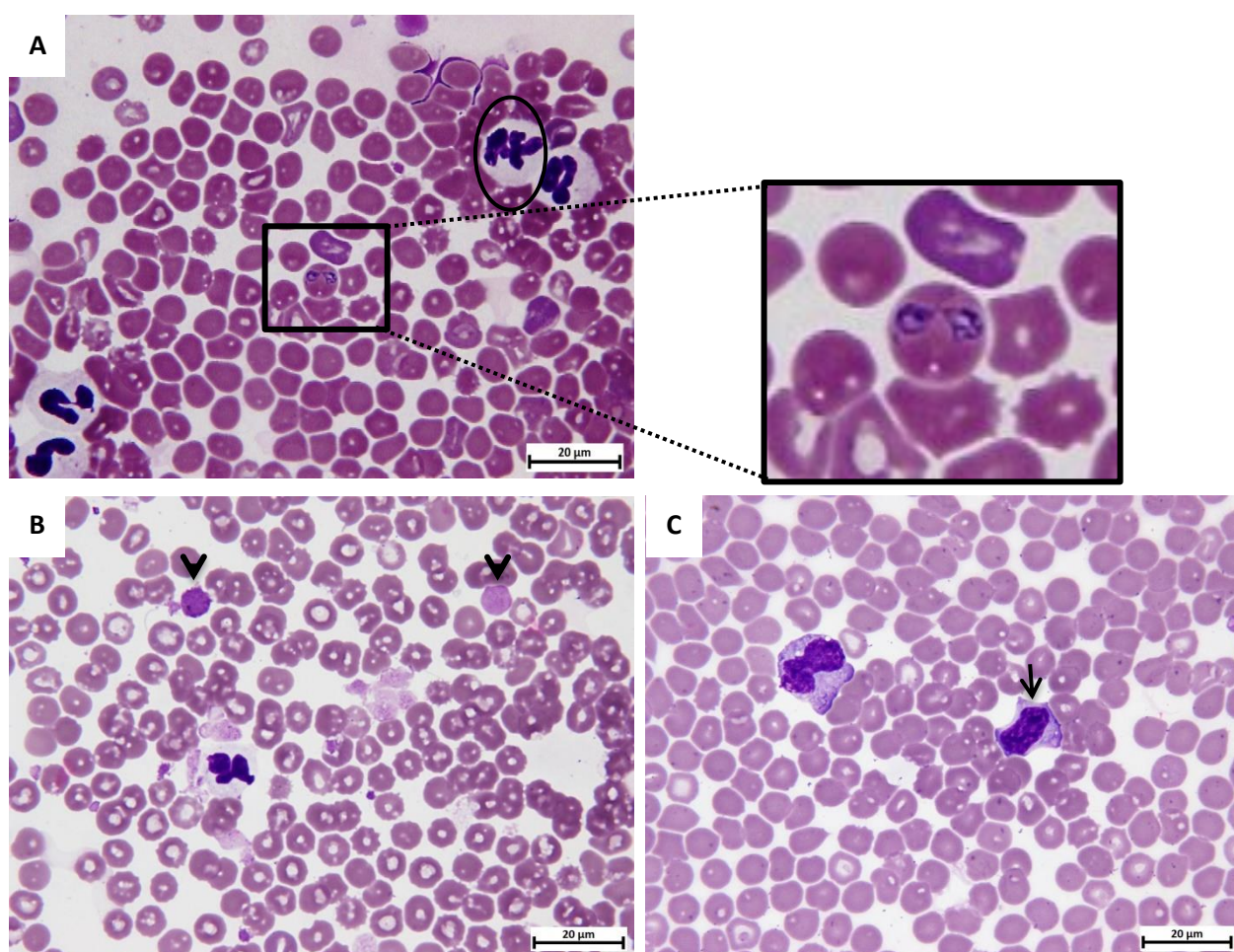


**Figura 2:** Imagem citológica caracterizada pela presença de mastócitos fraca a moderadamente granulados associados a neutrófilos e eosinófilos. Observa-se moderada anisocariose e anisocitose, nucléolos proeminentes e células binucleadas (seta). Em plano de fundo, identificam-se grânulos de cor violeta/púrpura resultantes da ruptura dos mastócitos aquando da realização do esfregaço.

## ANEXO II



**Figura 1:** Fotografias tiradas no dia da apresentação do Ozzy no CHV. A mucosa oral e a mucosa ocular apresentavam uma cor ligeiramente pálida com TRC normal.





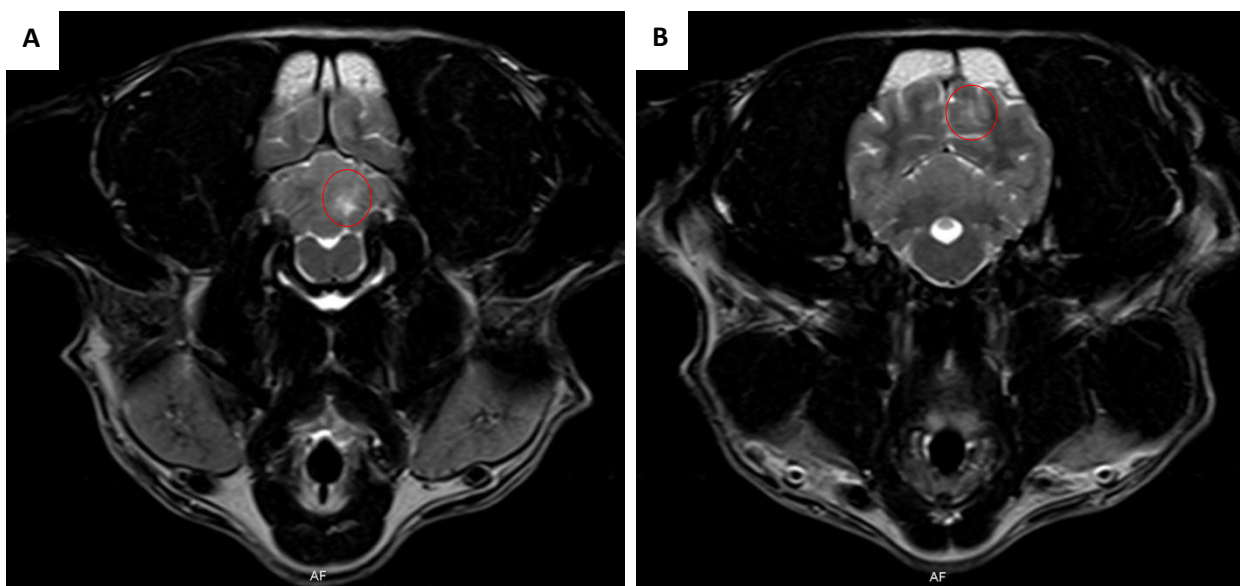
## ANEXOS

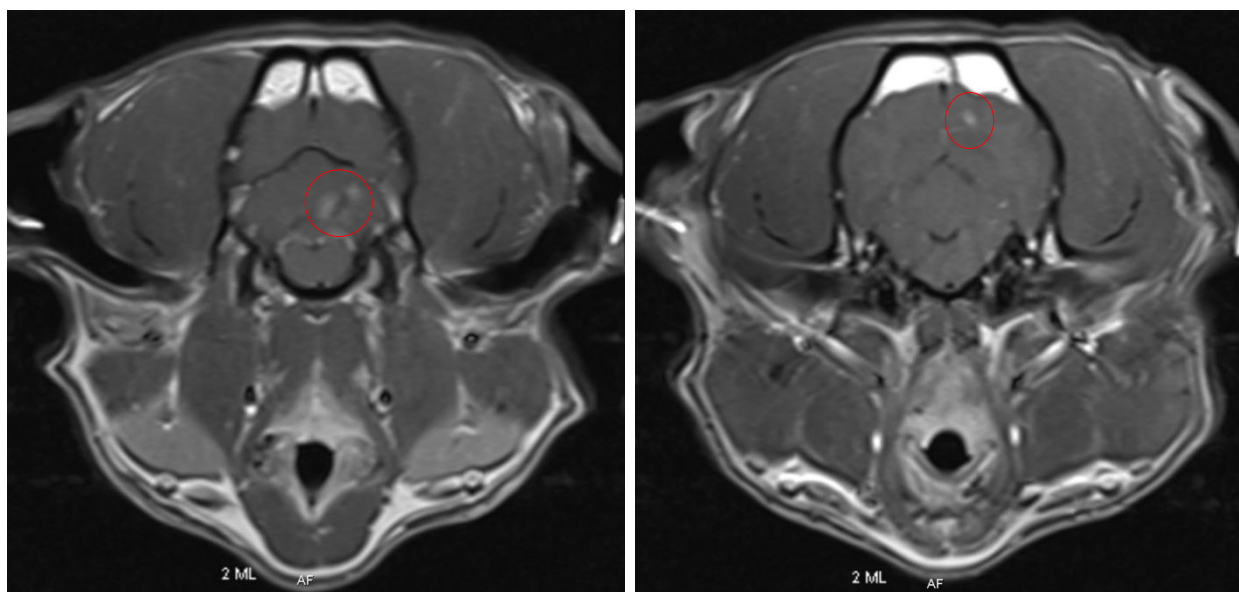
**Figura 2:** Esfregaço de *buffy coat* (coloração Diff Quik) a partir de amostra de sangue recolhida mais de 24 horas antes, guardada em tubo EDTA. As alterações morfológicas dos eritrócitos foram consideradas artefacto. **A-** Observação de grandes *Babesia* spp. (ampliação) com forma piriforme e agrupadas em pares. O citoplasma é incolor a azul claro e o núcleo é vermelho a lilás. A presença de neutrófilos (elipse) com núcleo hipersegmentado pode significar inflamação crónica ou poderá ser um artefacto por se tratar de uma amostra de sangue colhida há mais de 24 horas. **B-** Observação de macroplaquetas (cabeças de seta), cujo diâmetro é igual ou maior do que o dos eritrócitos. Neste contexto sugere regeneração na presença de trombocitopenia. **C-** Observação de um linfócito reativo (seta), com maior dimensão e núcleo basófilo. Surgem devido a estimulação antigénica.



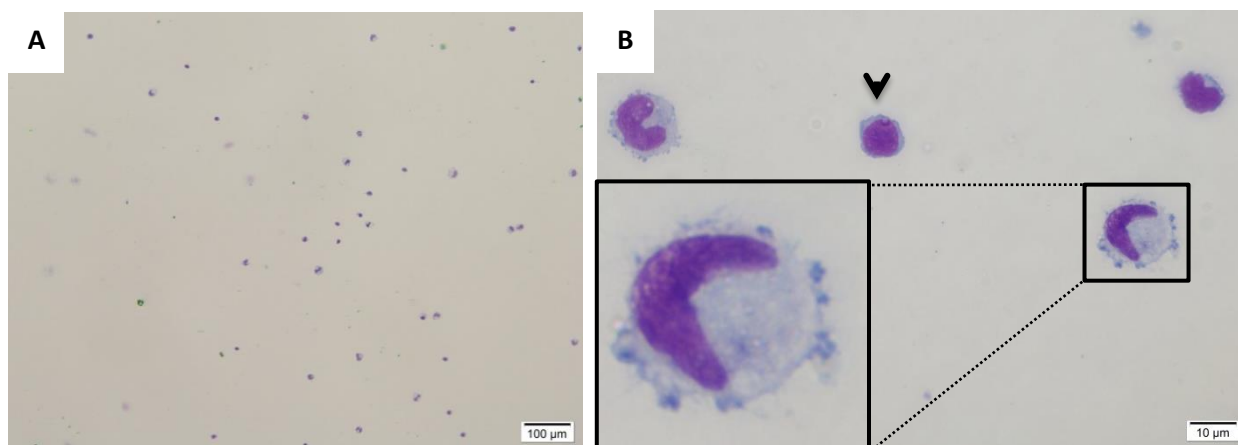
**Figura 3:** Fotografia tirada no dia da apresentação do Ozzy no CHV. A urina colhida por cistocentese apresentava uma cor escura devido à hemoglobinúria e bilirrubinúria.

## ANEXO III





**Figura 1:** **A-** Presença de uma massa (1,1 cm em altura, 0,6 cm em largura e 0,7 cm em comprimento) intra-axial localizada na substância branca do hemisfério esquerdo do cerebelo, hiperintensa em T2-W. **B-** Presença de um nódulo com 0,4 cm de diâmetro localizado na substância branca do lobo occipital esquerdo, também hiperintensa em T2-W. **C, D-** Após administração de contraste (0.2 ml/kg Magnevist IV), a massa cerebelar (C) e o nódulo occipital (D) apresentavam aparência homogênea, com moderada captação de contraste em T1-W. É possível observar edema, em pequena quantidade, em volta das lesões o que sugere que estas lesões multifocais têm, muito provavelmente, origem inflamatória.



**Figura 2:** Análise citológica de esfregaço de cytopsin de LCR (coloração de Wright). Não se identificaram agentes etiológicos e/ou células com características de malignidade. **A-** Celularidade moderadamente aumentada. **B-** Predomínio claro de células monocitóides de médias e grandes dimensões, algumas com citoplasma ligeiramente vacuolizado (ampliação). Foi observado um pequeno número de linfócitos maduros (cabeça de seta). Os dados reportados são compatíveis com pleocitose de tipo mononuclear.

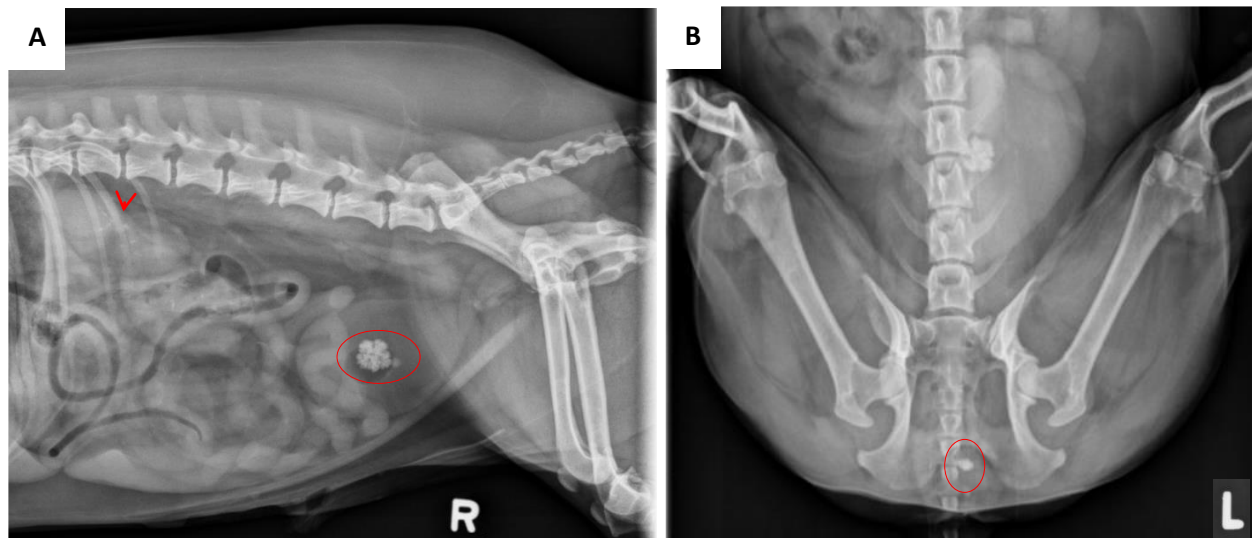
Sinais neurológicos		Sistema periférico	Sistema central
Défices proprioceptivos		Não	Geralmente sim
Alteração do estado mental		Não	Possível
<i>Head tilt</i>		Sim	Sim
Défices dos pares cranianos (além do nervo facial e do nervo vestibulococlear)		Não	Possível
Nistagmo		Sim	Sim
	Horizontal	Sim	Sim
	Rotacional	Sim	Sim
	Vertical	Não	Sim
	Posicional	Não	Sim
	Espontâneo	Sim	Sim
	Conjugado	Sim	Sim
	Desconjugado	Não	Sim
Estrabismo		Sim	Sim

**Tabela 1:** Sinais clínicos que permitem diferenciar síndrome vestibular periférica de síndrome vestibular central (adaptado de Dewey CW, 2016<sup>1</sup>).

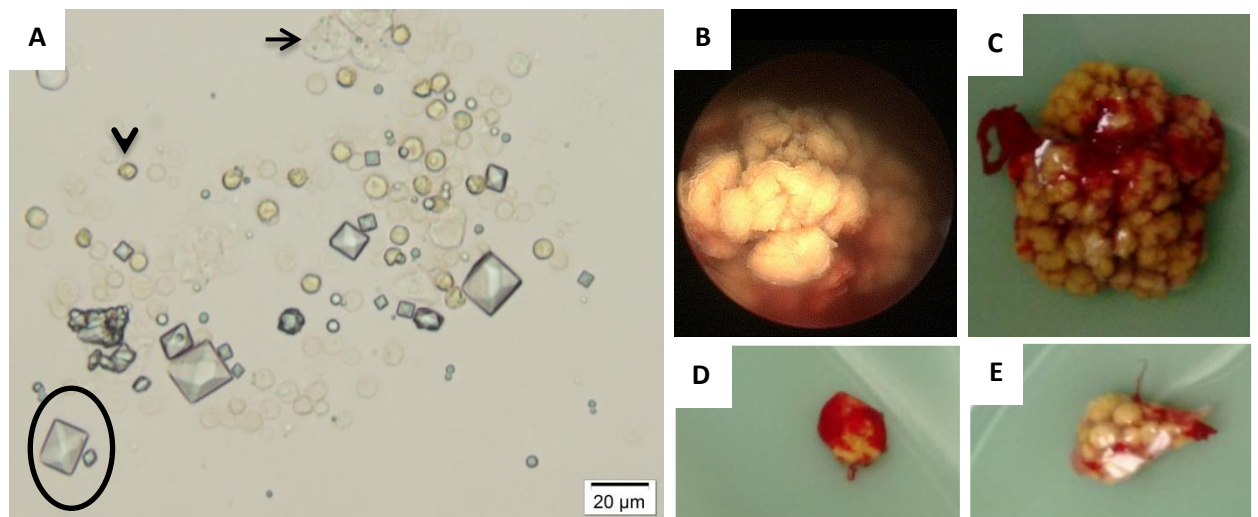
	Prednisona	Citarabina
Dose	<p><b>1º</b> Dose anti-inflamatória: (0,25 – 0,5 mg/kg PO SID) até se confirmar a exclusão das causas infecciosas.</p> <p><b>2º</b> Dose imunossupressora (2 - 4 mg/kg PO SID) durante 2 a 4 semanas.</p> <p><b>3º</b> A dose deve ser gradualmente diminuída a cada 4 semanas, se os sinais clínicos estabilizarem ou melhorarem.<sup>6</sup></p>	<p>Após exclusão de causas infecciosas ou após recidiva dos sinais clínicos com corticoterapia:</p> <p><b>1º</b> 50 mg/m<sup>2</sup> SC, cada 12 horas durante 2 dias consecutivos (alternativamente, pode-se administrar 200 mg/m<sup>2</sup> IV, em infusão contínua ao longo de 8 horas). Repetir a cada 3 semanas durante 4 ciclos.</p> <p><b>2º</b> O intervalo de tratamento é aumentado em 1 semana a cada 4 ciclos, atingindo um máximo de 6 a 8 semanas de intervalo.<sup>6</sup></p>
Objetivo	<p>Administrar a menor dose possível que mantém a remissão dos sinais clínicos, em dias alternados.<sup>6</sup></p> <p>Induzir a remissão da doença através da inibição da inflamação e da modulação da função linfocitária, com os menores efeitos secundários possíveis.<sup>6</sup></p>	<p>Reduzir a dose e os efeitos adversos dos glucocorticoides.<sup>6</sup></p>
Efeitos adversos	<p>Ulceração gástrica, hepatopatia esteróide, alopecia, infecção urinária, fraqueza muscular e hiperadrenocorticismos iatrogénicos.<sup>6</sup></p>	<p>Mielossupressão e distúrbios gastrointestinais.<sup>7</sup> Está recomendado fazer hemograma todas as semanas durante o primeiro mês (ou dois) e depois a cada 2 ou 3 meses.<sup>1</sup></p>

**Tabela 2:** Protocolo para tratamento de MOD mais comumente descrito e utilizado (adaptado e modificado de Dewey CW, 2016<sup>1</sup>, Coates JR, 2014<sup>6</sup>, e Zarfoss M, 2006<sup>7</sup>).

## ANEXO IV



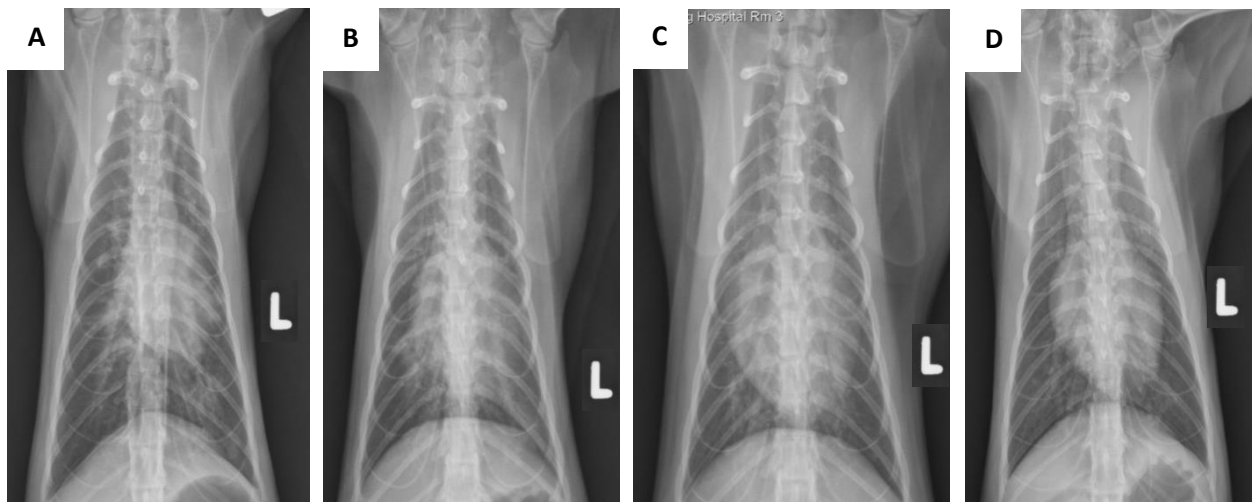
**Figura 1:** Radiografias realizadas no dia da apresentação do Bentley no hospital. **A-** Projeção lateral. Presença de um cálculo heterogêneo e espiculado localizado na zona central do lúmen da bexiga, medindo mais de 1,3 cm de diâmetro. Identificam-se outros cálculos redondos mais pequenos dentro da bexiga (espiral). Presença de numerosos focos de mineralização no sistema coletor do rim direito (seta). **B-** Projeção ventro-dorsal. Presença de um cálculo radiopaco com 0,5 cm de diâmetro no lúmen da uretra ao nível do arco isquiático (espiral).



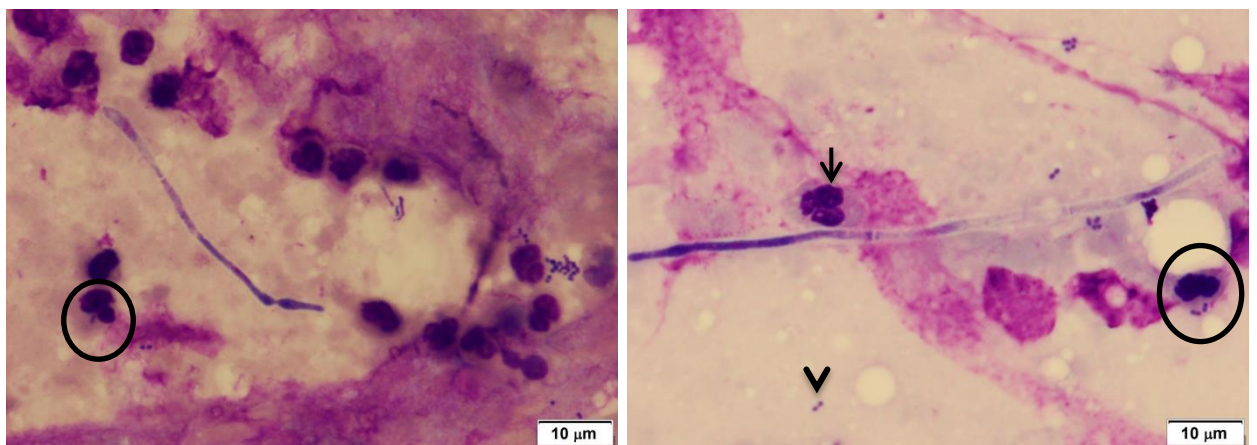
**Figura 2:** **A-** Esfregaço a fresco de sedimento urinário realizado no dia da apresentação do Bentley. Presença de cristais de OxCa dihidratados (elipse). Presença de numerosos eritrócitos (cabeça de seta) e de algumas células epiteliais de transição (seta). Não se observaram bactérias. **B-** Imagem do cystólito de maiores dimensões durante a realização da CAC (compatível com o cálculo representado na figura 2C). **C, D-** Cistólitos após remoção por CAC. **E-** Urólito que estava primariamente localizado na uretra e foi impulsionado para a bexiga por urohidropropulsão retrógrada, após remoção por CAC.



## ANEXO V



**Figura 1:** **A-** Áreas focais de padrão intersticial a alveolar na porção ventral do lobo médio direito e na porção ventral do segmento caudal do lobo esquerdo cranial. Provável pneumonia por aspiração. **B-** Padrão alveolar moderadamente mais marcado na porção ventral do segmento caudal do lobo esquerdo cranial e ligeiramente mais marcado na porção ventral do lobo médio direito. **C-** O padrão alveolar previamente descrito está significativamente diminuído. **D-** Ligeiro padrão broncointersticial nos lobos pulmonares previamente afetados, consistente com a gradual resolução da pneumonia por aspiração.



**Figura 2:** Análise citológica da lavagem bronquioalveolar (coloração Wright). Amostra moderadamente celular, composta principalmente por células inflamatórias. As células inflamatórias consistem maioritariamente em neutrófilos degenerados (seta). Presença de elementos fúngicos principalmente hifas/pseudo-hifas com visíveis septos/pseudo-septos. A maior parte destes elementos não apresentam ramificações. Presença de grandes quantidades de bactérias (cocos) extracelulares (cabeça de seta) e, ocasionalmente, fagocitadas (elipse). Presença de material eosinofílico em plano de fundo compatível com muco.